

Travail du Laboratoire de la Clinique gynécologique à l'Hôpital Broca
du Service du Professeur P. Mocquot.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

854

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

PIERRA HOON

Née le 7 novembre 1909, à Bangkok (Siam)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HORMONOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

Président : M. P. MOCQUOT, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du Laboratoire de la Clinique gynécologique à l'Hôpital Broca
du Service du Professeur P. Mocquot.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

PIERRA HOON

Née le 7 novembre 1909, à Bangkok (Siam)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HORMONOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

Président : M. P. MOCQUOT, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DÜVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BEZANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A SON AUGUSTE MAJESTÉ ANANTA MAHIDOL

Roi de Siam

*En hommage de mon plus humble
et plus obéissant dévouement.*

EN SOUVENIR DE SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MAHIDOL DE SONGKLA

*Dont l'extrême bienveillance m'a permis de
commencer mes études de médecine.*

A SON ALTESSE ROYALE

LA PRINCESSE DE SUKHODAYA

En témoignage de ma plus profonde reconnaissance pour l'aide si précieuse qu'Elle a daigné m'accorder et qui seule m'a permis de mener à bien mes études.

A SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE CHULACHAKRABONGSE

En reconnaissance pour l'aide si efficace qu'Il a bien voulu m'accorder dans la poursuite de mes études

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

TH. KICHE HOON

PANE HOON

*Très humble témoignage de ma grande
affection et de ma vive gratitude.*

A LA MÉMOIRE DE M^{me} KHUM HOONTRAKOOL

En gage d'affectueuse reconnaissance.

AUX MIENS

A LA MÉMOIRE DE M. P. LORTET

Officier de la Légion d'honneur
1^{re} classe de l'Eléphant blanc du Siam

et

A M^{me} P. LORTET

*En hommage de notre gratitude toute filiale
pour l'accueil qu'ils nous ont fait à leur foyer
dès notre arrivée en France.*

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR P. MOCQUOT

Professeur de Clinique gynécologique
Médecin de l'Hôpital Broca

Nous tenons à lui dire toute notre reconnaissance pour l'accueil si affectueux qu'il nous a réservé dans son service et pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider ce travail.

Hommage de vive gratitude.

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR J.-L. FAURE

Professeur honoraire de Clinique gynécologique
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Institut

*Nous avons eu l'honneur de recevoir son
brillant enseignement.*

*En hommage d'admiration et de vive grati-
tude.*

A M. LE PROFESSEUR R. PROUST (*in memoriam*)

*Il a été arraché trop tôt à l'admiration de
ses élèves.*

*Il nous avait fait comprendre l'intérêt de
l'étude des observations expérimentales recueil-
lies dans son service de l'Hôpital Broca et
qui sont la base de notre thèse.*

En hommage de déférente gratitude.

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. BROcq

Hommage d'affectueuse reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR RENÉ MORICARD

Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Faculté de Médecine de Paris
Attaché médical à la Clinique gynécologique de l'Hôpital Broca

*En expression de très sincère reconnaissance.
Il nous a inspiré ce travail.
Il nous a constamment guidée dans son exécution.*

A MES MAITRES

M. LE DOCTEUR A. HOVELACQUE

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Paris

*Il nous a accueillie dans son laboratoire
avec une grande bonté au début de nos études
médicales.*

*En témoignage de notre profond attache-
ment.*

M. LE DOCTEUR M. PARAT (*in memoriam*)

Chef de Laboratoire à la Faculté des Sciences
Laboratoire d'Histologie et d'Anatomie comparée

*Il a été pour nous un guide bienveillant et
écouté ; nous avons profondément regretté sa
trop rapide disparition.*

A M. LE DOCTEUR R. PALMER

Chef de Travaux à la Clinique gynécologique de l'Hôpital Broca

*Qui a guidé notre travail d'externe à la Cli-
nique gynécologique.*

En témoignage de vive reconnaissance.

A MM.

LE DOCTEUR LEJEUNE

LE DOCTEUR DE SÈZE

Médecin des Hôpitaux

LE DOCTEUR DEGOS

Médecin des Hôpitaux

LE DOCTEUR PAUL BLUM

Assistant du Professeur Gougerot

LE DOCTEUR LORTAT-JACOB

Chef de Clinique à la Faculté

Avec toute notre sympathie.

A TOUS MES COLLÈGUES ET AMIS FRANÇAIS

A MES CONFRÈRES SIAMOIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

- M. LE PROFESSEUR CARNOT
M. LE PROFESSEUR HARTMANN
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ
- M. LE DOCTEUR GARCIN, Médecin des Hôpitaux de Paris.
M. LE DOCTEUR TREMOLIÈRES, Médecin des Hôpitaux de Paris.
M. LE PROFESSEUR GOUGEROT, Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques à la Faculté de Médecine de Paris.
M. LE PROFESSEUR MARION, Professeur de Clinique urologique à la Faculté de Médecine de Paris.
M. LE DOCTEUR JANET, Médecin des Hôpitaux de Paris.
M. LE PROFESSEUR JEANIN, Professeur de Clinique obstétrique à la Faculté de Médecine de Paris.
M. LE PROFESSEUR J.-L. FAURE, Professeur honoraire de Clinique gynécologique à la Faculté de Médecine de Paris.
M. LE PROFESSEUR R. PROUST, Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté de Médecine de Paris.
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCC, Chirurgien des Hôpitaux.
M. LE PROFESSEUR MOCQUOT, Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté de Médecine de Paris.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HORMONOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

I

INTRODUCTION

Dans ce travail nous avons réuni l'ensemble des observations faites sous la direction de M^r Moricard de 1934 à 1936.

Ces études ont eu pour but l'acquisition de connaissances précises sur l'hormonologie gynécologique.

Nous avons d'abord repris l'étude histologique du cycle génital normal, et nous avons apporté une série de faits nouveaux sur la cytologie ovarienne et utérine, tout spécialement sur le vacuome des cellules endocriniennes de l'ovaire et sur les modifications du vacuome des cellules de l'épithélium utérin.

Sur ces bases histologiques et cytologiques, nous avons précisé les caractères atrophiques que subit la muqueuse utérine après castration.

L'injection de benzoate de folliculine nous a permis de provoquer artificiellement le développement du tractus génital chez la femme castrée ; nous avons pu ainsi définir les critères morphologiques précis de l'action de la folliculine sur les muqueuses génitales.

Nous avons résumé les notions acquises sur l'hormonémie et l'hormonurie.

En 1935, nous avons abordé cette étude parallèlement aux recherches poursuivies par Vila.

Ces études ont rapidement conduit à la conclusion suivante : la mesure de l'élimination de folliculine ou de mitosine n'est pas un critère précis dans l'étude de la fonction de l'ovaire ou de l'hypophyse.

On était alors conduit à déterminer quels étaient les critères de mesure des sécrétions hormonales de l'ovaire humain.

Nous avons ainsi précisé les critères de l'action de la folliculine et ceux de l'action associée de la folliculine et de la lutéine sur l'utérus.

Ces observations sont la base de l'exploration cytohormonale.

L'ensemble de ces données d'histologie, de cytologie, d'hormonologie nous a permis d'aborder et de résoudre certains problèmes relatifs à la fonction des greffes ovariennes faites au niveau de la vulve.

Nous avons déterminé les critères cliniques du développement folliculaire de l'ovaire greffé.

L'étude histologique nous a permis de constater la présence de follicules en développement dans l'ovaire greffé.

L'étude de l'hormonurie et tout spécialement de la mitosinurie nous a permis de constater qu'il n'y a pas un rapport précis entre la fonction des greffes ovariennes et les éliminations hormonales urinaires.

En nous basant sur les critères de l'exploration cytohormonale nous avons pu démontrer l'existence de la sécrétion folliculinique et lutéinique des ovaires greffés au niveau de la vulve.

Nous avons apporté la première observation de développement folliculaire provoqué dans l'ovaire humain par l'injection de mitosine urinaire.

L'ensemble de ces travaux a été poursuivi à la clinique gynécologique de l'hôpital Broca où nous avons été externe du 1^{er} mai 1934 à décembre 1936.

M. le Professeur J.-L. Faure après nous avoir accueillie dans son service avec une grande bienveillance a été notre premier guide dans l'étude de la gynécologie. M. le Professeur Proust avait bien voulu s'intéresser à nos recherches ; sa mort subite nous a privé à la fois d'un maître vénéré et d'un guide précieux. Notre travail a été fatalement ralenti par des difficultés d'ordre matériel.

M. le Professeur agrégé Brocq a bien voulu s'intéresser à notre effort mais c'est tout particulièrement grâce à la bienveillance de M. le Professeur Mocquot que nous avons mené à bien nos recherches.

M. R. Moricard nous a communiqué une partie des documents qu'il avait personnellement réunis.

Une partie des fonds de recherches nécessités par l'expérimentation animale a été fournie par une bourse d'Etudes donnée par le Gouvernement Siamois.

II

Etude macroscopique des modifications cycliques de l'appareil génital de la femme.

L'aspect macroscopique de l'ovaire varie au cours du cycle génital. Dans les jours qui suivent la menstruation on trouve généralement dans un des ovaires un corps jaune régressif. Ce corps jaune apparaît formé par une petite masse jaunâtre ayant quelques millimètres de diamètre et dont le centre a un aspect fibreux. Dans le stroma ovarien on trouve de petites cavités ayant quelques millimètres de diamètre, ce sont des follicules en développement.

Le stroma de l'ovaire humain est formé par un tissu fibro-conjonctif dense. On peut y trouver des formations d'aspect jaunâtre et dont la taille ne dépasse pas quelques millimètres de diamètre. Ces formations forment tantôt une petite masse homogène, tantôt elles sont centrées par une cavité qui peut contenir du liquide ; leur nature a été extrêmement discutée ; Moulonguet les désigne sous le terme de formations lipoïdiques de l'ovaire.

Dans l'intermenstruum, aux environs du 10^e jour qui succède à la menstruation, on trouve dans un des ovaires un follicule mûr. Celui-ci est formé par une saillie de consistance molle qui déforme la partie superficielle de l'ovaire. Ce follicule ovarien contient environ 2 cm³ à 3 cm³ de liquide. A la coupe on reconnaît aisément la cavité folliculaire du follicule mûr.

Vers le 15^e jour qui succède à la menstruation, le follicule se rompt. A la surface de l'ovaire le follicule récemment rompu se reconnaît à la présence d'une saillie acuminée qui représente le point de rupture du follicule. Le liquide folliculaire qui a été expulsé du follicule prend une consistance de gelée et reste inclus dans le corps jaune en formation. A la coupe ce corps jaune a une paroi jaunâtre d'environ 2 mm. d'épaisseur et cette zone représente la granulosa en voie de transformation lutéinique.

Vers le 20^e jour, on trouve dans un des ovaires un corps jaune, il est représenté par une saillie jaunâtre qui saille à la surface de l'ovaire. Il persiste une cavité au centre du corps jaune, elle est constituée par les cellules lutéiniques et c'est sa paroi festonnée et jaunâtre qui est caractéristique.

Vers le 26^e jour qui suit la menstruation précédente, c'est-à-dire dans la période qui précède immédiatement la menstruation suivante, le corps jaune est complètement constitué, il forme une masse assez homogène et un peu plus volumineuse qu'un follicule mûr. Au centre il existe une masse blanchâtre à contours festonnés.

Vers le 28^e jour, la menstruation survient. On trouve dans l'ovaire un corps jaune qui, macroscopiquement ne subit pas de modifications.

Ces données sur le cycle ovarien sont très schématiques. Elles sont classiques, il faut d'ailleurs insister sur deux faits : la présence d'un follicule mûr dans l'intermenstruum et la présence d'un corps jaune dans la période menstruelle ne sont pas constantes. Schikele, Cotte ont insisté sur ces notions, il est indubitablement démontré que l'apparition périodique d'une menstruation peut se faire en l'absence de la formation de corps jaune dans l'ovaire et dans ces conditions on peut trouver seulement des follicules mûrs dans l'ovaire.

Chez la femme, la vulve et le vagin ne subissent aucune

modification périodique aisément vérifiable par l'examen clinique.

L'examen du col chez la plupart des femmes normales permet de constater que la compression par les valves du spéculum fait soudre de l'orifice cervical une sécrétion muqueuse d'abondance variable.

Cette sécrétion cervicale peut être maximum dans l'intermenstruum ; elle a été interprétée par Séguy et Simonnet comme représentant un critère de l'ovulation, nous aurons à revenir sur cette notion erronée. La sécrétion des glandes cervicales n'est nullement un critère de la rupture folliculaire, elle traduit seulement une action de la folliculine. Ni sur la vulve, ni sur le vagin, ni sur le col on ne peut mettre facilement en évidence des phénomènes morphologiques qui permettent comme chez les rongeurs de déterminer d'une façon précise l'état ovarien.

L'étude de l'utérus faite sur des pièces opératoires conduit à distinguer deux portions : le col et le corps. C'est sur le col que se fixe le vagin. La partie vaginale du col forme le museau de tanche. Le col représente la zone d'arrivée des pédicules vasculaires formés par l'artère utérine. L'isthme sépare le col et le corps. Le corps utérin est représenté par la partie globuleuse de l'utérus sur laquelle se fixent latéralement les ligaments larges. La face postérieure de l'utérus est presque entièrement recouverte par le péritoine. A la partie supérieure et externe de l'utérus se trouvent les deux trompes. La trompe possède trois segments : l'un est intra-utérin, un 2^e isthmique, est situé immédiatement en dehors de l'utérus, un 3^e ampulaire est au contact de l'ovaire.

A l'ouverture d'une pièce opératoire d'hystérectomie totale on constate aisément l'aspect lisse du museau de tanche qui est constitué par un épithélium pavimenteux stratifié. La muqueuse du col est sillonnée par des saillies peu importantes mais orientées suivant l'axe du canal

cervical. L'orifice interne du canal cervical se trouve au niveau de l'isthme. A ce niveau la muqueuse prend un aspect régulier mamelonné et de consistance très molle. La muqueuse du col ne subit pas de desquamation périodique, au contraire les éléments de la muqueuse du corps subissent un cycle de desquamation périodique qui accompagne l'hémorragie menstruelle ; l'examen macroscopique de l'utérus n'apporte aucune donnée précise sur le cycle ovarien.

III

Etude histologique des modifications cycliques subies par l'ovaire au cours du cycle génital.

L'ovaire humain a été spécialement étudié par Sabotta.

A — *L'ovogénèse et le développement folliculaire.*

1° *A la naissance*, on trouve dans l'ovaire de nombreux follicules primordiaux. Les éléments de l'épithélium superficiel ovarien pénètrent dans l'ovaire et le cortex ovarien est ainsi bourré de follicules primordiaux différenciés aux dépens de ces invaginations épithéliales qui constituent les cordons de Valentin Pfluger.

2° *A la puberté, vers la 15^e année*, on trouve des follicules en voie de développement qui peuvent atteindre 3 à 4 mm. de diamètre.

L'accroissement ovocytaire précède le développement folliculaire. L'ovocyte atteint un diamètre d'environ 150 μ possède un noyau central dans lequel on trouve un volumineux nucléole. L'ovocyte est entouré par les cellules de la couronne ovocytaire et est situé dans un massif de cellules qui forment le cumulus oophorus. La masse des cellules qui entourent l'ovocyte saille légèrement dans la cavité folliculaire qui est remplie par le liquide folliculaire.

La paroi de la cavité folliculaire est formée par les cellules de la granulosa. Celle-ci est totalement avasculaire, elle est formée par 4 à 5 assises de cellules granuleuses.

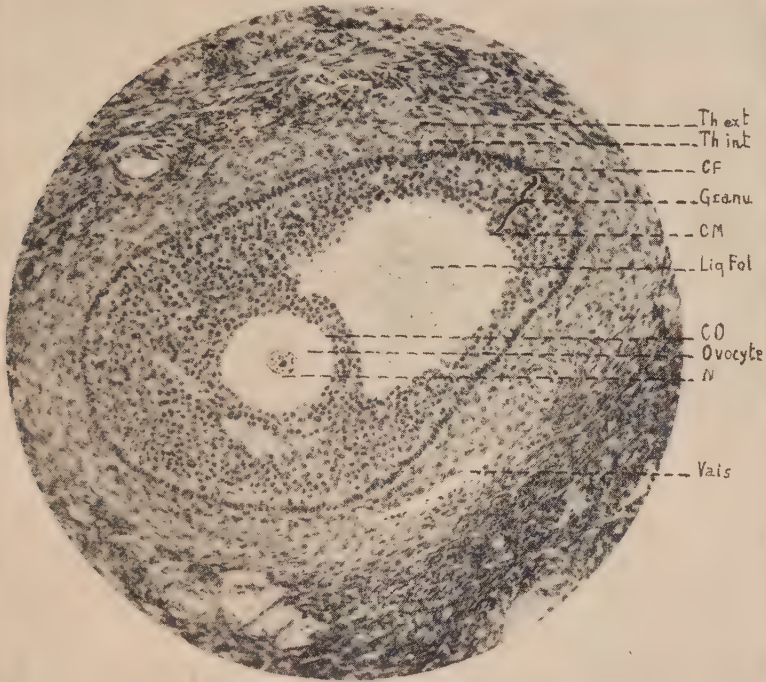


FIG. 1. — *Follicule ovarien jeune*
(hématéine, érythrosine safran).

- Th ext : thèque externe.
Th int : thèque interne.
CF : couronne folliculaire formée par l'assise périphérique des cellules de la granulosa.
Granu : granulosa épithélium avasculaire compris entre la couronne folliculaire et la couronne marginale formée par les cellules bordant la cavité folliculaire.
Liq Fol : liquide folliculaire.
CO : couronne ovocytaria formée par les cellules granuleuses qui sont au contact de l'ovocyte.
Ovocyte : cytoplasme ovocytariaire.
N : noyau de l'ovocyte.
Vais : vaisseaux de la thèque.

L'assise externe des cellules granuleuses repose sur la membrane de Slavjanski. Les thèques forment une double assise qui entoure la granulosa. La thèque interne est au contact de la granulosa et en est séparée par la membrane de Slavjanski. La thèque externe forme la paroi externe du follicule ovarien.

La thèque interne est la glande endocrine du follicule ovarien, elle représente un élément fondamental de ce follicule. On y trouve des cellules volumineuses à cytoplasme clair qui sont englobées dans un feutrage conjonctivo-vasculaire.

La thèque interne représente dans le follicule le seul groupement cellulaire ayant une structure endocrinienne. On trouve de très nombreux capillaires formant un feutrage qui englobe les cellules de la thèque interne. Les capillaires peuvent arriver à se mettre au contact de la membrane de Slavjanski, mais ne pénètrent pas dans la granulosa.

La thèque externe a une constitution différente, elle est formée d'éléments cellulaires allongés qui constituent un feutrage conjonctif important formant la paroi superficielle du follicule ovarien.

3° *Chez la femme adulte*, il existe un cycle ovarien périodique. Du 6^e au 8^e jour qui succède à la menstruation, on trouve dans l'ovaire des follicules dont la cavité est en voie de différenciation ou même est déjà complètement formée. On trouve des follicules ayant 2 à 5 mm. de diamètre. Aux environs du 12^e au 15^e jour qui succède aux règles précédentes, on trouve dans un des ovaires un follicule mûr. Celui-ci atteint un diamètre d'environ 1 cm. 1/2. L'ovocyte qui est contenu a son noyau au repos. La quantité de liquide folliculaire contenu dans un follicule mûr est d'environ 3 cm³. La granulosa est réduite à 1 ou 2 assises de cellules et reste avasculaire. La thèque interne est

très vasculaire et il existe un œdème assez intense du stroma ovarien.

Stieve a fait une observation qui semble encore unique sur un ovocyte intra-ovarien contenu dans un follicule en rupture récente. Dans la cavité folliculaire en rupture cet auteur a pu constater la présence d'un ovocyte dont le noyau était en première mitose de maturation.

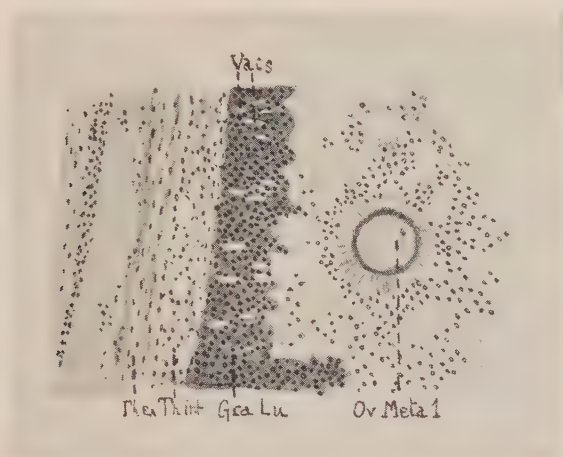


FIG. 2. — *Ovocyte en métaphase de 1^{re} mitose de maturation*
(d'après Stieve).

L'ovocyte est encore dans la cavité folliculaire dont la granulosa est en voie de transformation lutéinique.

Th ex : thèque externe.

Th int : thèque interne.

Gra Lu : granulosa en lutéinisation.

Vais : pénétration de vaisseaux dans la granulosa (transformation lutéinique).

Ov Meta 1: ovocyte en métaphase de 1^{re} mitose de maturation (image de plaque équatoriale).

Dans ces conditions les cellules péri-ovocytaires avaient différencié une couronne radiaire absolument identique à celle que l'on peut observer chez la Lapine et qui coïncide avec la formation du vacuome radié.

Lors de la rupture folliculaire il peut y avoir passage de l'ovocyte en maturation dans la trompe. Le premier ovo-

cyte humain intra-tubaire a été observé par Allen et Pratt. Comme il est de règle habituellement chez les Mammifères l'ovocyte a été pondu après avoir expulsé son premier globule polaire, et l'ovocyte observé dans la trompe est en métaphase de 2^e mitose de maturation.

On peut donc considérer que l'ovogénèse chez la femme est dans son ensemble analogue à celle que l'on observe chez les Mammifères et que nous avons tout spécialement étudiée chez les rongeurs.

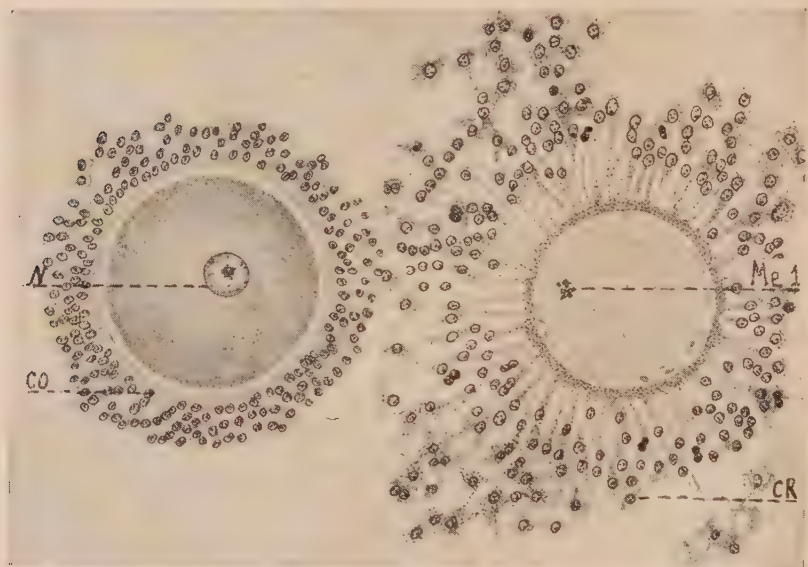


FIG. 3. — 1. *Ovocyte au repos dans un follicule en développement*

N : noyau.

CO : couronne ovocytaire.

2. *Ovocyte en maturation dans un follicule en rupture.*

Me 1 : métaphase de 1^{re} mitose de maturation.

CR : couronne radiaire. Il y a une analogie remarquable entre ces images et celles décrites par Moricard chez la Lapine.

Le déclenchement des mitoses réductionnelles est un phénomène intra-ovarien qui précède l'ovulation.

B. — *La formation du corps jaune.*

Elle succède à l'ovulation, elle est caractérisée par la transformation endocrinienne de la granulosa. Les vaisseaux venus de la thèque interne pénètrent dans la granulosa, ce qui explique la possibilité d'une hémorragie qui se fait dans la cavité folliculaire peu après la rupture folliculaire. Les cellules granuleuses prolifèrent, leurs noyaux deviennent volumineux, ils sont moins chromophiles et possèdent 2 à 3 volumineux nucléoles. Surtout les éléments cellulaires s'hypertrophient de façon très marquée. Ces cellules, par les rapports qu'elles contractent avec les capillaires, ont une organisation endocrinienne évidente.

Le tissu lutéinique forme des bourrelets festonnés qui saillent dans la lumière de la cavité folliculaire qui contient un reste du liquide folliculaire. Ces bourrelets s'hypertrophient et ne combleront que partiellement la lumière folliculaire.

Le corps jaune humain a une structure assez particulière. Les éléments cellulaires constituant la thèque interne et la thèque externe ne disparaissent pas. Les cellules de la thèque interne persistent, elles sont dispersées dans un stroma conjonctif dense et fortement vascularisé qui pénètre en coin dans la masse des cellules lutéiniques. Celles-ci sont séparées par une trame réticulaire qui est la charpente du système vasculaire qui donne au corps jaune sa structure endocrinienne si caractéristique. Cet état du corps jaune correspond à la période pré-menstruelle.

Rapidement l'organisation conjonctive du centre du corps jaune se précise, en particulier il apparaît une lame conjonctive qui limite en dedans la masse des cellules lutéiniques, c'est le début de la régression du corps jaune.

Cet état est celui qui coïncide habituellement avec la menstruation.

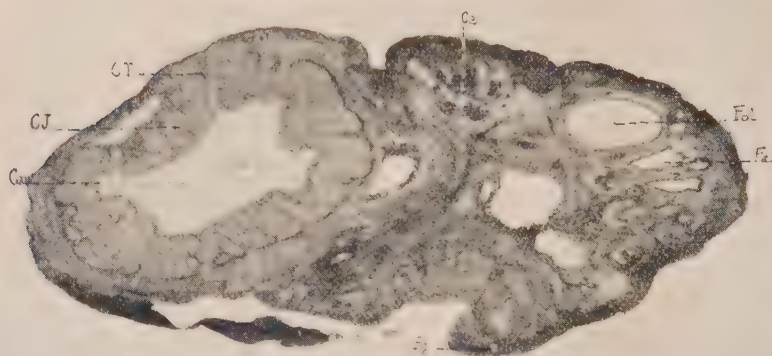


FIG. 4. — *Ovaire humain avec corps jaune et follicules*
(Fixation Bouin, coloration van Giesén).

Corps jaune.

- C J : corps jaune. Cellules lutéiniques formées par les cellules de la granulosa ayant subi une organisation endocrinienne.
Ca V : ancienne cavité du follicule rompu et ayant subi la transformation en corps jaune.
CT : cellules thécales qui ne subissent pas la transformation lutéinique. En sombre, lames conjonctives festonnant le bord du corps jaune.
Ca : corpus albicans ou cicatrice conjonctive d'un corps jaune ancien.

Follicules.

- Fol : follicule en développement, cavité folliculaire bordée par l'assise sombre des cellules de la granulosa.
Fa : follicule atrétique au début.
Fj : follicule jeune.

LE CORPS JAUNE RÉGRESSIF.

Le centre du corps jaune subit une organisation conjonctive de plus en plus marquée et quelques jours après la menstruation, le corps jaune a considérablement diminué

de diamètre et va s'acheminer vers la formation d'un *corpus albicans* que constituent des nodules conjonctifs à bord festonné et qui se colorent intensément par la fuschine dans la coloration par le van Gieson.

S'il y a fécondation, une modification fondamentale apparaît dans l'ovaire. Le corps jaune augmente de volume et il persiste durant toute la grossesse, le développement folliculaire cesse, les signes d'atrésie folliculaire persistent.

C. — *L'atrésie folliculaire.*

La description des phénomènes successifs qui accompagnent l'atrésie folliculaire ne sont pas actuellement déterminés de façon précise. Dans les études cytologiques poursuivies par Moricard sur la Lapine il a été précisé que la dégénérescence des cellules granuleuses qui bordent la cavité folliculaire représente le premier phénomène en date dans l'atrésie folliculaire ; cette dégénérescence des cellules folliculaires est habituellement suivie de l'apparition de mitoses dans l'ovocyte. Les signes dégénératifs prédominent sur les cellules granuleuses qui desquament dans la cavité folliculaire et il y a hypertrophie des cellules thécales.

Dans les mécanismes de l'atrésie folliculaire, les observations fondamentales que nous avons faites sur les ovaires des Mammifères et sur les conditions de la dégénérescence ovocytaire obligent à considérer comme correspondant à des follicules atrétiques les images d'ovocyte en maturation observées dans des follicules ovariens et publiées par Allen. L'ovocyte se trouve libre dans la cavité folliculaire, les cellules de la couronne ovocytaire sont dispersées, il n'y a pas formation de la couronne radiaire, il n'y a pas lutéinisation secondaire de la granulosa. Les observations de Moricard sur l'atrésie folliculaire obligent à admettre que la plupart des images de mitoses de maturation obser-

vées dans des ovocytes humains appartiennent à des follicules au début d'atrésie. Or ces observations sont présentées comme des images de maturation normale. Seul Stiève apporte sur ce point une observation d'ailleurs unique mais fondamentale et qui donne des images analogues à celles décrites par Moricard chez la Lapine.

Dans l'ovaire humain la dégénérescence des cellules granuleuses paraît moins complète qu'elle ne l'est dans l'ovaire de lapin ou de cobaye où la dégénérescence de ces éléments est presque complète, le follicule atrétique n'étant plus constitué que par des éléments d'origine thécale qui, en s'hypertrophiant, semblent résorber le liquide folliculaire et combler secondairement la cavité folliculaire.

Dans les follicules atrétiques humains la granulosa peut ne pas dégénérer d'une façon complète, il n'y a pas hypertrophie thécale ni formation d'un tissu interstitiel identique à celui des rongeurs. Si le follicule a déjà atteint quelques millimètres de diamètre, le follicule atrétique forme un petit kyste dont la paroi est jaunâtre et est constituée par les éléments hypertrophiés de la granulosa et de la thèque. La nature de ces éléments a été extrêmement discutée. Schickelé les a désignés sous le nom de glande thécale et Moulonguet sous le terme de formations lipôïdiques.

La présence de follicules atrétiques est particulièrement marquée dans la période pré-pubertaire ; il y a un phénomène qui n'est nullement spécial à l'espèce humaine et qui particulièrement net chez la Lapine pré-pubaire.

Chez la femme, Lipschutz a interprété ces follicules atrétiques comme formant la glande de la puberté. La multiplicité des dénominations attribuées à ces formations dérivées des follicules atrétiques montrent la multiplicité des opinions relatives à la signification fonctionnelle de ces formations.

Lipschutz, Schickelé considèrent que les tissus dérivés des follicules atrétiques sont doués d'activité sécrétoire.

Or l'étude cytologique n'a jamais démontré d'une façon absolue cette activité sécrétoire. Nos observations faites sur le Lapin obligent à admettre que les signes d'activité cellulaire observés sur les cellules thécales des follicules atrétiques traduisent des phénomènes de résorption plus que d'activité sécrétoire, les cellules thécales hypertrophiées ayant assuré la résorption du liquide folliculaire contenu dans la cavité du follicule atrétique.

IV

Etude cytologique de l'ovaire.

Les recherches poursuivies sur la cytologie ovarienne sont encore très fragmentaires. Les travaux de Chydenius, de Bethel et Gattenby, de Horrenberger ont apporté quelques observations sur la structure du follicule ovarien et du corps jaune ; mais si on a quelques notions sur la structure des cellules lutéiniques il n'y a aucune étude de faite sur la fonction des cellules de la couronne ovocytaire, l'ovogénèse n'ayant pas été l'objet de recherches cytologiques systématiques.

Nous avons fait une étude systématique du vacuome en dirigeant nos recherches avant tout sur l'étude des tissus endocriniens.

L'ovogénèse.

Si nos observations sont encore fragmentaires on peut néanmoins, en s'appuyant sur les recherches faites sur les Rongeurs, par M. Moricard, admettre l'existence de trois phases fondamentales dans le développement de l'ovocyte.

Les follicules primordiaux ont une assise de cellules folliculeuses qui est très plate. L'ovocyte possède un noyau volumineux, le corps de Balbiani est formé de grains relativement dispersés.

L'accroissement ovocytaire coïncide avec la formation de la couronne folliculaire qui possède une zone de Golgi à polarité ovocytaire.

Pendant la formation de la couronne ovocytaire, celle-ci possède des cellules dont la polarité est généralement exo-ovocytaire. La couronne ovocytaire conditionne le repos ovocytaire.

Durant tout le développement folliculaire avec sécrétion du liquide folliculaire, les cellules de la couronne ovocytaire conservent une zone de Golgi irrégulièrement orientée vers l'ovocyte.

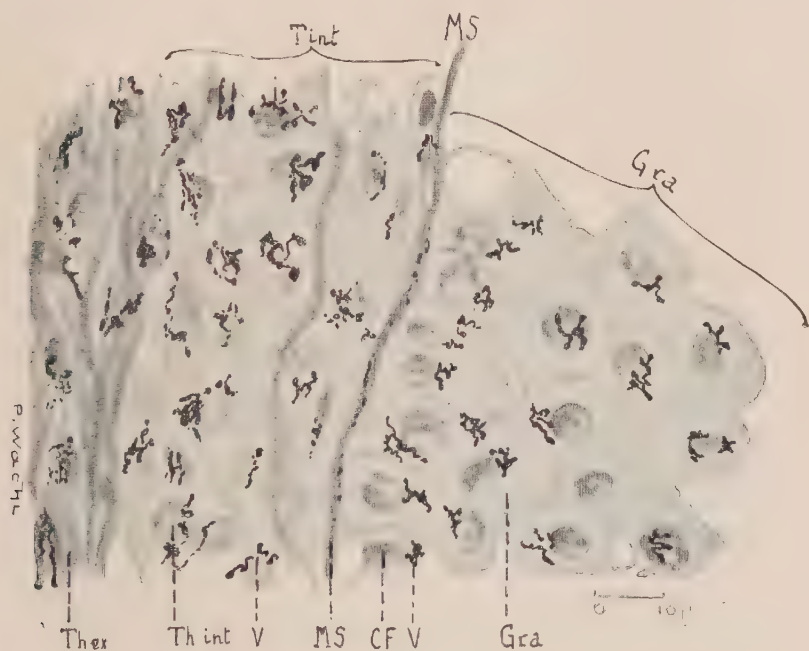


FIG. 5. — *Paroi de follicule en développement*
(Imprégnation Da Fano, safranine).

- Th ext : thèque externe.
- Th int : thèque interne.
- V : vacuome.
- Ms : membrane de Slavjanski.
- CF : couronne folliculaire.
- Gra : granulosa.

Une accolade correspond à la thèque interne (T. int).

Une accolade correspond à la granulosa (gra) qui est formée par un épithélium avasculaire.

***Les cellules granuleuses
et la sécrétion du liquide folliculaire.***

Ces éléments ont une zone de Golgi qui est analogue à celle des éléments granuleux étudiés dans l'ovaire des Rongeurs. Chez la femme, les cellules de la couronne marginale ont une zone de Golgi dont la topographie est assez irrégulière mais où la rétroposition est cependant fréquente. Les cellules de la couronne folliculaire ont une zone de Golgi dont la topographie est irrégulière.

De nos observations sur la zone de Golgi, nous pouvons rapprocher celles de Horrenberger faites sur le chondriome, qui a montré que le pôle apical de la cellule granuleuse est distendu par le liquide folliculaire sécrété.

Ces données sont relatives à quelques observations cytologiques et obligent à des observations ultérieures tant sur la maturation normale que sur les processus observés sur l'atrésie folliculaire.

Les tissus endocriniens de l'ovaire.

LA THÈQUE INTERNE,
GLANDE ŒSTRALE DU FOLLICULE OVARIEN.

L'étude de la zone de Golgi des cellules de la thèque interne permet de constater l'existence des phénomènes cytologiques qui ont été observés dans l'ovaire des Rongeurs.

Dans le follicule en développement la thèque interne possède une trame conjonctive très dense et c'est à ce niveau que l'on trouve de volumineuses cellules à cytoplasme clair et qui sont comme enclavées dans les mailles conjonctives. Ces cellules possèdent une volumineuse zone de Golgi constituée par un amas de grains juxta-nucléaires. Horrenberger qui en a fait l'étude cytologique au point de vue mitochondrial, a signalé que ces cellules possèdent un

chondriome important ; il n'y a constaté que la présence de mitochondries et surtout l'existence d'enclaves osmio-
philes très volumineuses qui bourrent le cytoplasme et sont
de nature lipoiidique. Cette surcharge lipoiidique du cyto-
plasme est en accord avec les observations que nous avons
faites sur les rapports unissant le vacuome et les lipoiides
de la cellule de la thèque interne.

Etude cytologique de la cellule lutéinique.

L'étude du vacuome apporte une série de données fon-
damentales sur la transformation de la cellule jeune en
cellule lutéinique.

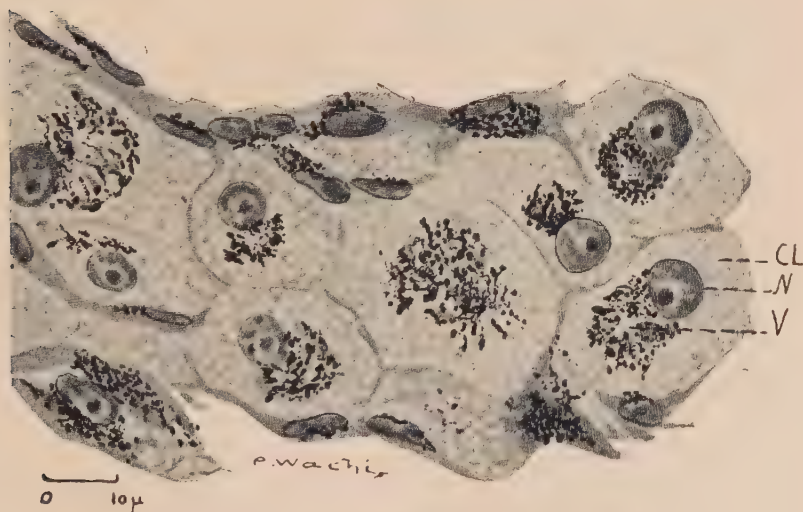


FIG. 6. — *Corps jaune (cellules lutéiniques)*
(Imprégnation Da Fano, safranine, vert lumière).
Granulosa ayant subi la transformation lutéinique.
Comparer avec fig. 5.

CL : cellule lutéinique.

N : noyau.

V : vacuome ou zone de Golgi. Noter l'augmentation de
volume des cellules (apparition d'enclaves lipoiidi-
ques) et hypertrophie considérable de la zone de
Golgi qui devient plus volumineuse que le noyau.

On constate à la surface du corps jaune jeune une saillie amincie qui traduit la rupture folliculaire et qui montre que le corps jaune est très récent et âgé seulement de quelques jours.

A la coupe le corps jaune jeune possède une cavité remplie par un résidu de liquide folliculaire non expulsé lors de la rupture.

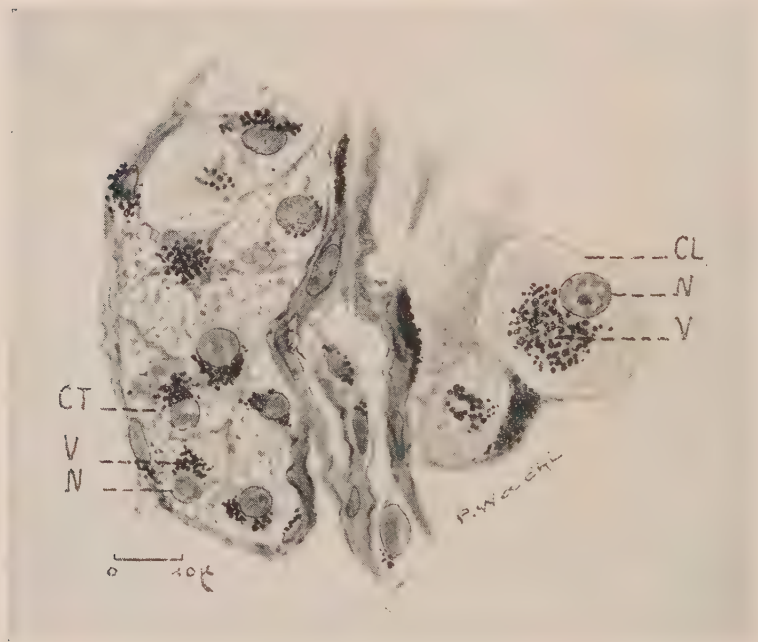


FIG. 7. — *Paroi de corps jaune humain.*
(Imprégnation de Da Fano, safranine, vert lumière).

CT : cellules thécales.

V : vacuome.

N : noyau.

Hypertrophie des cellules thécales qui ne subissent pas la transformation lutéinique. Ces cellules correspondent à l'extrémité du pointillé CT de la fig. 4.

CL : cellule lutéinique.

N : noyau.

V : vacuome.

Noter la moindre importance du vacuome des cellules thécales par rapport au vacuome des cellules lutéiniques.

Les cellules lutéiniques ont un aspect extrêmement caractéristique, le noyau n'est pas central et il est à côté d'une énorme zone de Golgi dont le diamètre est supérieur à celui du noyau. Cette zone est formée par un amas de grains qui lui donne un aspect granuleux caractéristique et qui correspond à une imprégnation vraisemblablement élective du vacuome. La périphérie de la cellule est claire et le cytoplasme est souvent festonné par de volumineuses vésicules qui sont dans les espaces laissés libres par les lipoides dissous lors de l'inclusion et du traitement par le xylol.

Sur le corps jaune ancien post-menstruel et ayant subi une organisation conjonctive avancée, la zone de Golgi tend à disparaître et les cellules sont imprégnées en brun par l'argent, mais n'ont plus une zone de Golgi bien différenciée. Il est vraisemblable que la période de régression du corps jaune est annoncée par des modifications du vacuome. Nous ne pouvons actuellement les préciser, mais il est démontré que l'apparition de l'activité endocrinienne de la cellule granuleuse est précédée par des modifications de la zone de Golgi qui devient énorme. Dans la cellule lutéinique jeune on constate la présence d'un amas de vacuoles situé généralement au centre de la cellule, le noyau étant très généralement excentrique.

L'étude du chondriome, l'étude des enclaves graisseuses ou lipoides n'ayant pas tenu compte de l'existence du vacuome a conduit à des descriptions qui, si elles sont exactes, quant aux faits observés, semblent cependant sujettes à une revision importante, quant aux interprétations qui en ont été données : d'autant plus que ces études sur les lipoides du corps jaune ont été faites à une époque où l'on ignorait que la lutéine était un stérol.

La plupart des auteurs décrivent l'existence de mitochondries ; les chondriocontes sont plus rarement signalés ; leur absence peut tenir à des défauts de fixation.

Les observations classiques sur le chondriome de la cellule lutéinique ont été faites par G. Lévi, Goormaghtigh, Horrenberger. L'étude des lipoides a été spécialement faite par Van Der Stricht, Mulon, Watrin, Hernstein, Moulon-guet. Il existe des variations certaines de la structure

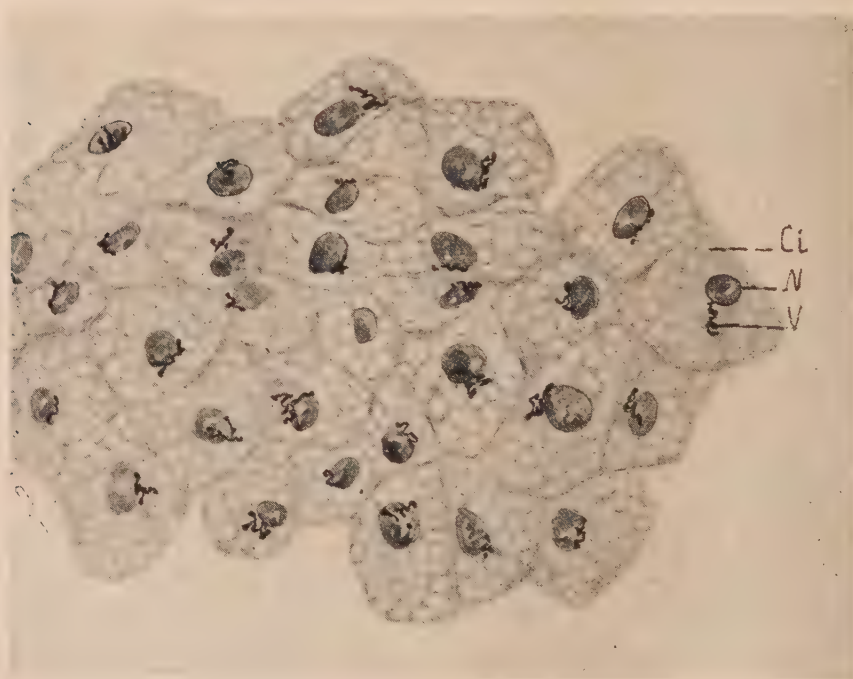


FIG. 8. — *Cellules ayant subi la transformation interstitielle* (Imprégnation de Da Fano, safranine).

Le follicule a été frappé de dégénérescence ; les cellules thécales ont subi une hypertrophie considérable. Le vacuome reste peu important. Comparer avec les fig. 5, 6 et 7.

Ci : cellule interstitielle.

N : noyau.

V : vacuome.

Noter le peu d'importance du vacuome.

cytologique des cellules lutéiniques au cours de l'évolution du corps jaune.

Dans le corps jaune jeune la cellule lutéinique possède

un chondriome important et Horrenberger montre l'existence de chondriocontes.

L'apparition des substances lipoïdiques ou grasses dans la cellule lutéinique est très précoce et la présence des granulations osmiophiles est contemporaine de la pénétration vasculaire de la granulosa (Horrenberger), ce qui correspond aux tout premiers stades de la transformation lutéinique de la cellule granuleuse. Moulouquet a particulièrement insisté sur l'apparition de ces granulations osmiophiles dans le corps jaune jeune et sur leur solubilité dans le xylol.

Van Der Stricht et Lévi ont considéré ces granulations osmiophiles comme représentant la sécrétion de la cellule lutéinique. Cette notion apparaît comme d'autant plus vraisemblable que les hormones sécrétées par le corps jaune sont des stérols.

Sur le corps jaune dans la période post-menstruelle, le chondriome aurait presque complètement disparu et les cellules lutéiniques sont surchargées par des lipoides et des graisses neutres. Les substances grasses osmiophiles contenues dans les cellules lutéiniques sont alors très labiles et se dissolvent aisément dans le xylol.

L'étude de la nature des substances grasses contenues dans le corps jaune a été abordée par les techniques cytochimiques et par les techniques chimiques ; les observations recueillies semblent contradictoires ; tandis que les observations cytochimiques montrent une surcharge progressive avec l'âge du corps par une modification des cellules grasses lipoïdiques au moment de la menstruation ; les études chimiques faites tout spécialement par Kauffman, par Watrin, semblent montrer une composition chimique relativement constante entre le corps jaune de la période pré et post-menstruelle. On peut chimiquement mettre en évidence la présence de cholestérine, d'acide gras, de lécithine. Il est actuellement impossible de rendre compte

de façon précise de l'ensemble de ces observations. Il faut cependant conclure que dans la cellule lutéinique il existe un cycle du vacuome, du chondriome et que l'apparition de stérols est très précoce et contemporaine de la transformation endocrinienne de la granulosa. Le maximum de surcharge lipoïdique du corps jaune paraît coïncider avec la période post-menstruelle.

Ces notions très importantes du point de vue cytochimique démontrent que les éléments endocriniens de l'ovaire humain possèdent un vacuome et un chondriome important. Ce fait peut être relié à leur activité sécrétoire, et leur produit de sécrétion peut être considéré comme représenté par des stérols, ce qui rend compte de l'importance de la surcharge lipoïdique de ces cellules endocrines. Ces enclaves lipoïdiques sont liées à la nature des hormones sécrétées par les tissus endocriniens de l'ovaire.

L'atrésie folliculaire.

Ses mécanismes ont été l'objet d'observations très nombreuses et de discussions souvent passionnées. Il est certain que la formation du tissu interstitiel au sens que l'on doit donner à ce terme pour l'ovaire des Rongeurs, n'est pas applicable à l'ovaire humain.

L'ovaire de femme possède un stroma conjonctif extrêmement dense où l'on trouve des vaisseaux et des nerfs, mais où font défaut les éléments cellulaires analogues à ceux de la glande interstitielle des Rongeurs.

Lors de l'atrésie folliculaire chez la femme, les cellules granuleuses ne semblent pas frappées d'une dégénérescence aussi marquée que celle que l'on observe chez le cobaye ou le lapin.

Il y a une hypertrophie sans hyperplasie des éléments de la thèque et de la granulosa qui fait subir une surcharge graisseuse particulièrement importante. Mais dans ces trans-

formations, la vascularisation de ces éléments reste peu intense, ils sont englobés par des éléments conjonctifs importants et surtout l'analyse cytologique ne montre pas des modifications très marquées du vacuome. On peut avoir une augmentation de la zone de Golgi des cellules granuleuses, mais on n'observe pas l'hypertrophie énorme de la zone de Golgi si caractéristique du début de la lutéinisation de la granulosa.

D'après Horrenberger, ces cellules ont un chondriome relativement important. Par contre on y trouve de très volumineuses granulations fuschinophiles et une surcharge graisseuse variable. Il semble très difficile de savoir si ces éléments sont le siège d'activité sécrétoire endocrinienne ou si ces cellules sont simplement le siège de processus de résorption portant tout spécialement sur le liquide folliculaire. Ce problème n'est pas actuellement résolu.

Etude histologique des modifications cycliques subies par le tractus génital.

Le vagin et la partie vaginale du col sont revêtus par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Lors de la découverte du cycle vaginal chez le cobaye par Stockard et par Papanicolaou, de très nombreuses recherches ont été faites afin de déterminer s'il n'existait pas chez la femme un cycle de la nature des éléments cellulaires dans le contenu de la cavité vaginale. Aucune observation bien établie n'a été apportée dans ce sens.

La muqueuse cervicale.

Cette étude a été beaucoup moins précisée que celle de la muqueuse du corps et de la muqueuse tubaire.

Les glandes cervicales représentent des éléments fixes qui ne subissent pas comme les glandes du corps une desquamation périodique. Les tubes glandulaires sont ramifiés et pénètrent dans l'épaisseur du muscle utérin. Les éléments musculaires sont, à ce niveau, enchevêtrés avec des éléments conjonctifs qui sont très denses. L'épithélium du revêtement des tubes glandulaires est formé par des cellules cylindriques dont le noyau est basal et dont toute la partie superficielle est distendue par le produit d'élaboration de la cellule. Le maximum d'activité des glandes

cervicales se fait dans l'intermenstruum. Ces études chez la femme n'ont pas, semble-t-il, été l'objet de recherches très systématiques. Les études faites chez les chimpanzés ont démontré que l'activité des glandes cervicales dépend de la fonction du follicule ovarien.

La muqueuse utérine.

Il faut différencier la muqueuse utérine du corps de la muqueuse utérine du col, qui est constituée par des éléments fixes qui sont les glandes cervicales. Seule la muqueuse du corps subit une desquamation périodique qui coïncide avec la menstruation. Dans la muqueuse du corps on doit distinguer deux couches : une superficielle et une profonde. La couche superficielle possède une potentialité très spéciale. C'est à partir de ces éléments que se forme la decida lors de la fixation de l'œuf. Les éléments susceptibles de subir cette transformation constituent le chorion cytogène.

La couche profonde possède un chorion dont les potentialités sont beaucoup plus limitées et la structure fibroblastique est beaucoup plus marquée.

La muqueuse utérine n'est complètement différenciée et ne subit des modifications cycliques que dans la période de l'activité génitale. Aux extrémités de la vie, avant la puberté, la muqueuse est le siège d'un développement lent et qui reste partiel ; après la ménopause la muqueuse utérine régresse et devient atrophique et n'est plus le siège de prolifération cyclique.

Le cycle de la muqueuse du corps utérin.

L'hémorragie menstruelle s'est accompagnée de la chute de toute la partie superficielle de la muqueuse. Du 4^e au 7^e jour, il y a une régénération rapide de la muqueuse. Une couche épithéliale superficielle limite la lumière utérine et

l'on voit apparaître de nombreuses mitoses dans les cellules de la muqueuse qui n'a pas desquamé lors de la menstruation et est restée au contact du muscle.

7 à 8 jours après l'hémorragie menstruelle, la muqueuse a repris un aspect relativement caractéristique, elle est formée par des tubes glandulaires relativement droits qui vont de la profondeur vers la superficie. Ces tubes sont tapissés par un épithélium cylindrique dans lequel le noyau occupe la majeure partie du cytoplasme et se trouve basal. Les tubes glandulaires n'ont pas une disposition rigoureusement rectiligne, surtout dans la partie profonde où ils commencent à s'enrouler en hélice. Dès le 7^e jour, on peut différencier dans le chorion, une zone superficielle où les éléments cellulaires sont relativement peu nombreux, où la trame conjonctive est lâche, une couche profonde où la trame conjonctive est au contraire très dense. Cet état persiste jusqu'aux environs du 15^e jour.

Le 10^e jour, d'après Schroöder, il n'y aurait pas encore de signes de sécrétion de la muqueuse et l'état antérieur persisterait. Cette notion ne paraît pas vraisemblable. Des signes d'activité sécrétoire caractérisés par l'augmentation de la quantité de mucus présent dans l'épithélium glandulaire utérin existent du 10^e au 15^e jour.

A partir du 16^e jour, la muqueuse est beaucoup plus haute. Les tubes glandulaires prennent une disposition en hélice. Les tubes glandulaires qui vont de la profondeur vers la périphérie forment un tube contourné dont la disposition ne peut être mieux comparée qu'à celle d'un bouchon. C'est cette forme du tube glandulaire qui par coupe lui donne un bord festonné.

Le tube glandulaire a une paroi conjonctive aisément visible surtout dans la partie profonde où on peut déceler une paroi conjonctive faite des « épines » qui servent de base aux saillies de l'épithélium qui déforment la paroi dans la lumière du tube glandulaire.

C'est dans la partie superficielle du tube glandulaire que les signes d'activité sécrétoire sont le plus marqués. Le noyau reste dans la partie basale de la cellule dont la partie superficielle est considérablement distendue par les produits élaborés. On trouve quelques rares cellules ciliées dont le cytoplasme est clair. Tous les auteurs insistent sur l'importance de cette activité sécrétoire et négligent

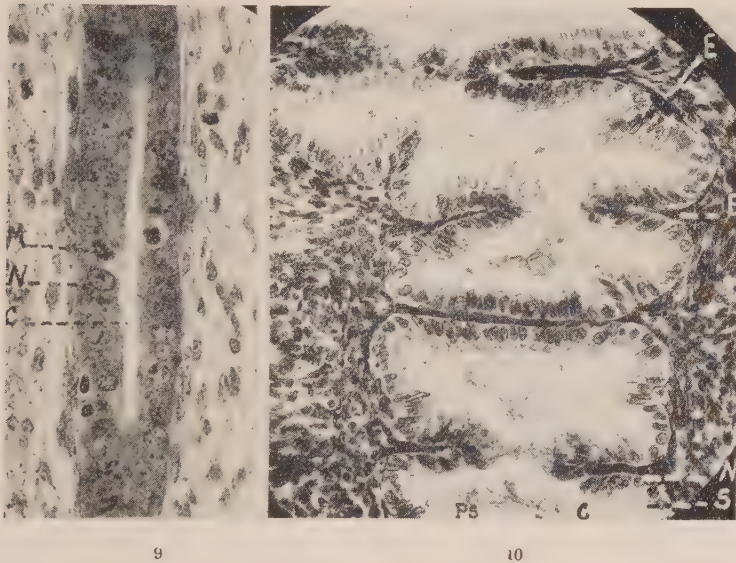


FIG. 9 et 10. — *Muqueuse utérine.*

FIG. 9. — (Fixation Dietrich, Parat, coloration Volkonsky).
Tube glandulaire avec prolifération de l'épithélium.

M : mitose.

N : noyaux ovale et médian.

C : cavité du tube glandulaire.

Fig. 10. — (Fixation Bouin, coloration van Giesen).
Tube glandulaire avec activité sécrétoire de l'épithélium.

E : épines conjonctives qui festonnent le bord du tube glandulaire qui apparaissent en sombre (coloration en rouge par la fuschine).

S : Bord de l'épithélium utérin en état d'activité sécrétoire.

N : noyau basal.

C : cavité du tube glandulaire.

Ps : produits excrétés.

que dans cette période il existe également des signes prolifératifs sur l'épithélium glandulaire.

Le chorion subit des modifications importantes. Dans sa partie superficielle il existe un œdème marqué qui sépare des éléments cellulaires qui ont un corps protoplasmique volumineux. Ces éléments représentent les cellules qui peuvent subir la transformation déciduale dans le cas où la fixation de l'œuf viendrait à se produire. On peut trouver de rares enclaves dans les éléments cellulaires du chorion. Les couches profondes du chorion conservent une structure fibroblastique.

Aux environs du 26^e au 27^e jour, qui succède à la menstruation précédente, des hémorragies apparaissent dans le chorion. L'apparition de ces phénomènes hémorragiques précède la menstruation. Ces phénomènes sont caractérisés par l'apparition de plages hémorragiques que l'on trouve surtout dans la partie superficielle du chorion. Ces hémorragies se font par nappes d'étendue variable, et on trouve des globules rouges dans quelques tubes glandulaires. On admet que l'hémorragie se fait à la fois par diapédèse et par rupture vasculaire. Simultanément à l'apparition de ces phénomènes hémorragiques on voit apparaître des signes de dégénérescence qui sont surtout marqués dans la partie la plus superficielle des tubes glandulaires. Les noyaux deviennent pycnotiques, les éléments cellulaires tendent à tomber dans la lumière des tubes glandulaires. La muqueuse desquame par lames qui se détachent de la partie profonde de la muqueuse. La chute de la muqueuse s'étend à tous les éléments superficiels ; en certains points la desquamation est telle que l'on trouve seulement 2 à 3 tubes glandulaires qui sont restés fixés au tissu conjonctif et musculaire de l'utérus, toute la partie superficielle des tubes glandulaires étant éliminée. C'est à partir du reste de ces tubes glandulaires que se fait la réparation de la muqueuse utérine.

La muqueuse tubaire.

Elle possède 3 segments : un ampullaire, un isthmique, un segment intra-utérin.

Dans l'extrémité ampullaire la muqueuse tubaire forme une fine dentelle qui comble la cavité tubaire. La cavité n'existe qu'entre les franges de la trompe. Les franges tubaires sont constituées par un axe conjonctivo-vasculaire revêtu d'un épithélium cylindrique formé par de hautes cellules dont certaines sont ciliées.

Dans l'extrémité isthmique les franges tubaires sont beaucoup moins hautes, le diamètre de la trompe est beaucoup plus faible.

La paroi tubaire est formée par une couche musculaire de fibres lisses qui est surtout épaisse dans la portion isthmique. La trompe est revêtue par la séreuse péritonéale.

L'étude histologique a démontré l'existence d'un cycle dans l'activité sécrétoire de l'épithélium. Ce cycle a été particulièrement précisé par Cohen.

Immédiatement après la menstruation il existe un œdème marqué des franges tubaires. L'épithélium cylindrique qui revêt les franges est relativement bas, les cellules ciliées prédominent.

Du 5^e au 10^e jour qui suit la menstruation, il y a eu prolifération des cellules épithéliales.

Du 10^e au 15^e jour les cellules sont hautes et allongées. On trouve des stades de transition entre les cellules ciliées et non ciliées. On peut observer l'expulsion de produits d'élaboration sécrétoire par les cellules non ciliées, c'est la période de sécrétion.

Du 15^e au 17^e jour on constate la chute de la partie la plus superficielle des éléments cellulaires et les cellules les moins hautes réapparaissent en bordure ciliée.

Dans la période menstruelle il y a un œdème marqué du stroma avec distension des capillaires et il peut y avoir passage de globules rouges dans la lumière tubaire.

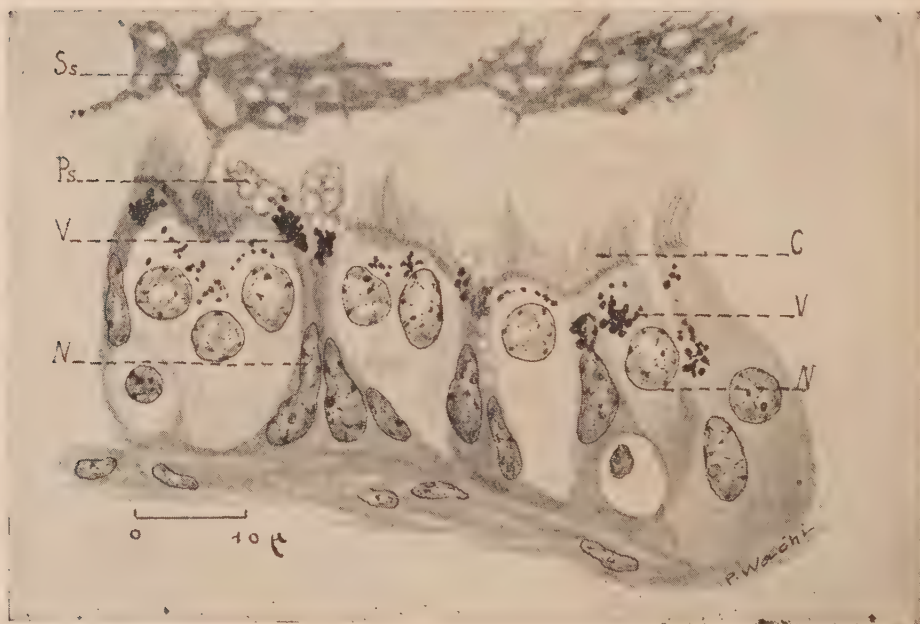


FIG. 11. — *Sécrétion de l'épithélium tubaire.*
(Imprégnation de Da Fano, safranine, vert lumière).

A gauche :

Cellule en activité sécrétoire.

Ss : substance sécrétée.
Ps : produit de sécrétion.
V : vacuome.
N : noyau.

A droite :

Cellule ciliée.

C : cils vibratiles.
V : vacuome.
N : noyau.

VI

Etude cytologique des modifications cycliques subies par l'épithélium génital.

L'étude cytologique de l'épithélium muqueux du tractus génital de la femme est encore très incomplète. Il est certain qu'à chacun des cycles histologiques de la muqueuse

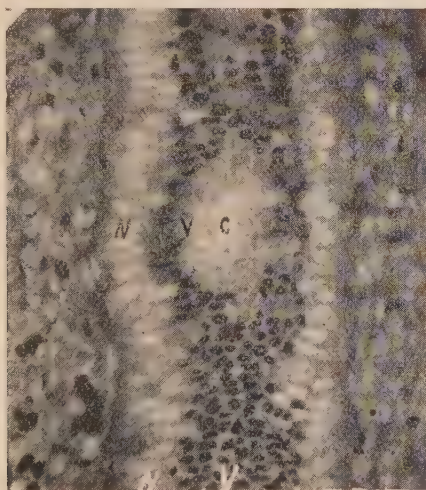


FIG. 12. — *Coupe en partie tangentielle d'un tube glandulaire.*
Etat condensé du vacuome.
(Imprégnation de Da Fano).

- N : noyau de l'épithélium utérin (le noyau n'est pas imprégné par l'argent, il apparaît en clair).
- V : vacuome (zone de Golgi) imprégné par le nitrate d'argent, forme un amas noir situé près du bord apical de la cellule.
- C : à la partie moyenne de la figure, la coupe passe par la lumière du tube glandulaire, à la partie inférieure (V. blanc) elle passe au niveau du vacuome des cellules épithéliales qui forment la paroi du tube glandulaire.

correspondent des modifications cytologiques dont il serait important de déterminer de façon précise la périodicité. Nous avons entrepris et réalisé l'étude du vacuome.

L'étude du chondriome et du vacuome ne semble pas avoir été jusqu'alors l'objet de recherches systématiques.

Nos études sur le vacuome nous permettent de préciser l'existence de modifications subies au cours du cycle génital. Les glandes cervicales ont une zone de Golgi, d'aspect réticulé et qui se trouve au contact du noyau, toute la partie superficielle de la cellule étant représentée par le matériel élaboré par ces éléments cellulaires. Le produit sécrété n'est pas fortement mucicarminophile. Du point de vue morphologique, c'est l'épithélium du corps utérin qui subit les modifications périodiques les plus caractéristiques.

Jusqu'aux environs du 10^e jour qui suit la menstruation, le vacuome des cellules épithéliales des tubes glandulaires est formé par un amas réticulé et condensé. Il est constitué par un amas de grains anastomosés qui forment un amas de forme grossièrement cylindrique. Vu de profil le vacuome apparaît comme un amas juxtanucléaire d'aspect vaguement rectangulaire. Vu de face, c'est au contraire une couronne qui semble surmonter le noyau. La coloration par le mucicarmin ne permet pas de colorer le cytoplasme. S'il existe un produit neutre dans la lumière du tube glandulaire, ces substances se colorent généralement par le mucicarmin. Cet état se trouve à la fois à la partie superficielle et profonde des tubes.

Aux environs du 20^e au 25^e jour, lors de la présence du corps jaune dans l'ovaire, le vacuome des cellules de l'épithélium utérin se modifie. Le cytoplasme est devenu beaucoup plus abondant au pôle apical de la cellule où se trouve accumulé le matériel sécrété. Le vacuome s'est modifié, il est formé par des grains séparés qui tendent à coiffer le noyau. Les vacuoles les plus nombreux sont au



FIG. 13. — Tube glandulaire de la muqueuse utérine en période d'activité du follicule ovarien.

Fixation et imprégnation de l'épithélium (Da Fano).

Imprégnation de la réticuline (Bielchowsky Foot).

En haut :

V : vacuole.

NE : noyau de l'épithélium.

FR : fibre de réticuline formant la paroi du tube glandulaire.

Remarquer l'aspect en coin de la paroi réticulée, cet aspect est lié au mode d'enroulement du tube glandulaire.

En bas :

Trame réticulée du chorion cytogène. Ces éléments cellulaires peuvent former la décidua.



FIG. 14. — Tube glandulaire de la muqueuse utérine en période d'activité du corps jaune.
Fixation et imprégnation de Da Fano.
Imprégnation de la réticuline Bielchowsky Foot.

De gauche à droite :

- CTg : cavité du tube glandulaire.
- E : épithélium.
- V : vacuome en état dispersé.
- N : noyau.
- Epine R : épine de réticuline déformant la paroi du tube glandulaire.
- Chorion.

contact du noyau. On trouve quelques éléments vacuolaires dispersés vers le pôle apical de la cellule.

La coloration par le mucicarmin montre que le pôle apical de la cellule est devenu colorable par le mucicarmin. Cette coloration reste partielle et n'existe que dans la partie tout à fait superficielle du pôle apical de la

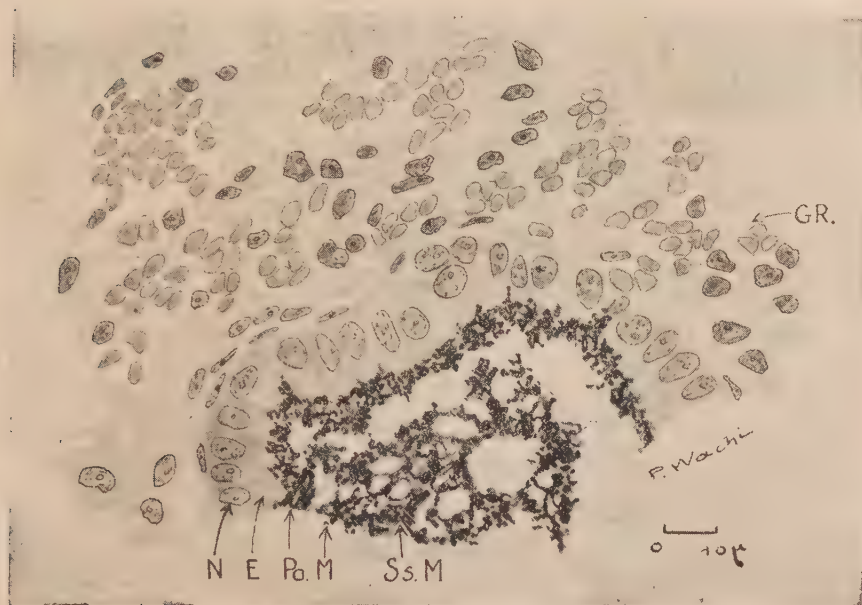


FIG. 15. — *Muqueuse en état d'activité sécrétoire.*
(mucicarmin).

- N : noyau.
- E : épithélium.
- Po : pôle apical de la cellule coloré par le mucicarmin.
- M : mucus.
- Ss M : substances sécrétées.

cellule. Sur les préparations fixées par la technique de Da Fano et colorées par le mucicarmin suivant la méthode de Masson, on a un aspect très caractéristique. Le noyau est dans la partie basale de la cellule, il est coloré en bleu. A son contact vers le pôle apical on trouve le vacuome formé par des grains noirs imprégnés par l'argent. Au-

dessus du vacuome, le cytoplasme est coloré en jaune clair par le safran, et le bord libre de la cellule, qui représente son pôle apical, est coloré en rouge par le mucicarmin. On a ainsi une image d'ensemble très caractéristique et qui peut être un excellent critère morphologique de l'état pré-menstruel.

Dans les conditions normales les cellules du chorion ne subissent pas de modifications très importantes, leur vacuome reste peu important et se limite à quelques grains juxta-nucléaires.

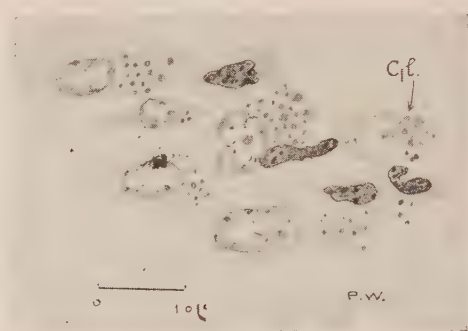


FIG. 16. — *Transformation déciduiforme*
(Carmin de Best).

Les cellules du chorion cytogène se chargent de glycogène, Gl.

Lors de la transformation déciduiforme ou de la transformation déciduale, ces cellules subissent des transformations considérables. Leur cytoplasme se surcharge de glycogène, le vacuome est formé par un énorme amas de vacuoles. Ces transformations n'existent pas au cours du cycle génital normal avec menstruation normale.

Dans l'épithélium de la muqueuse utérine la recherche du glycogène est extrêmement importante. La coloration par le carmin de Best montre la présence de grains au pôle basal et au pôle apical. Les substances secrétées dans la lumière glandulaire mettent en évidence des grains nombreux colorés par le carmin.

Aschheim (1915), Long (1919) ont insisté sur la présence du glycogène dans les cellules du revêtement du tractus génital, en particulier dans l'épithélium vaginal et dans l'épithélium utérin. Le glycogène devient très abondant

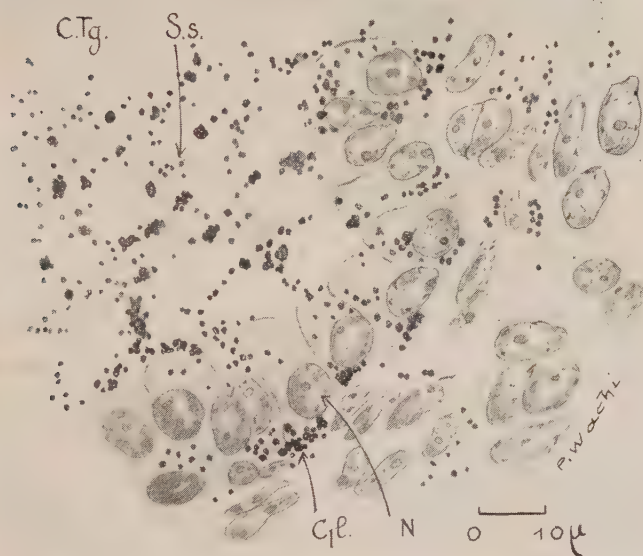


FIG. 17. — *Muqueuse en période d'activité sécrétoire*
(Carmin de Best).

- C. Tg. : cavité du tube glandulaire.
- S. s. : substance sécrétée.
- Gl. : glycogène.
- N : noyau.

dans la période pré-menstruelle et il peut être excrété dans la lumière du tube glandulaire.

Actuellement, il est difficile d'affirmer que la muqueuse utérine ne contient pas de glycogène dans la période d'activité du follicule. Le glycogène est présent à cette période chez le *Macacus Rhésus*. Des recherches ultérieures sont nécessaires pour préciser ces notions importantes en tant

que critère d'état fonctionnel de la muqueuse utérine.

L'épithélium tubaire est le siège de modifications sécrétoires périodiques des plus caractéristiques survenant lors de la présence dans l'ovaire d'un follicule mûr. Les cellules alors constituées sont formées par 2 sortes d'éléments cellulaires : les uns sont représentés par de volumineuses cellules qui ont un noyau qui est situé au centre de la cellule, ces éléments ayant leur pôle externe limité par une bordure ciliée. La zone de Golgi y est assez superficielle et est représentée par quelques grains imprégnés par l'argent, qui sont séparés du noyau et situés près du pôle apical de la cellule. Ces éléments cellulaires peuvent perdre leur bordure en brosse et éliminer leur contenu.

A côté de ces éléments, on trouve des amas de cellules très allongées qui sont comme encastrées dans les volumineuses cellules que nous venons de décrire. Ces cellules ont un noyau basal, un corps cytoplasmique grêle, une zone de Golgi qui a un aspect réticulé et située loin du noyau près du pôle apical de la cellule. A partir de cette zone, le cytoplasme prend une structure aréolaire. On peut voir l'expulsion dans la lumière tubaire du matériel élaboré par la cellule.

On peut donc conclure qu'il existe des signes d'activité sécrétoire manifeste sur la muqueuse tubaire, alors que ces signes font relativement défaut sur la muqueuse du corps.

VII

Modifications cycliques subies par la musculature utérine et tubaire.

Simultanément à ces modifications d'ordre histologique et cytologique portant sur la muqueuse, le muscle utérin subit des modifications importantes. On a précisé l'hyper-trophie périodique des fibres musculaires utérines, on a surtout déterminé les modifications cycliques de la contractilité tubaire, on a constaté l'existence de contractions tubaires au cours de la laparotomie ; elles ont été étudiées au cours des injections par le lipiodol. Ces observations ont montré l'existence de variations dans la contractilité tubaire, mais cette étude n'a été déterminée que par quelques recherches qui ont été faites *in vitro* et tout particulièrement par Manzi qui a démontré que le liquide folliculaire exagère la contractilité tubaire, les extraits lutéiniques ayant au contraire une action inverse. Le problème est rendu complexe par le fait que des lésions pathologiques inflammatoires peuvent faire perdre à la trompe sa contractilité. L'étude de fragments tubaires prélevés au cours d'opérations pour des fibromes permet une étude sur des tissus que l'on peut considérer comme normaux.

VIII

Détermination des critères morphologiques de l'action de la folliculine sur les muqueuses génitales de la femme ovariectomisée.

Moricard a réalisé le développement du tractus génital et la menstruation périodique au moyen d'injections périodiques de benzoate de folliculine. En 1935, MM. Proust, Moricard et Palmer ont apporté la première observation de développement du vagin provoqué par l'injection de benzoate de folliculine dans un cas d'atrésie vaginale secondaire à une ovariectomie avec hystérectomie totale.

En France, ces observations sont les premières où a été démontrée l'activité de la folliculine chez la femme ovariectomisée.

En 1934-1935, on discutait encore pour savoir si les extraits commerciaux ovariens dits totaux n'étaient pas supérieurs dans leur action aux hormones cristallisées. On ignore souvent que dans les conditions d'utilisation ces extraits dits totaux sont strictement inactifs sur les troubles trophiques secondaires à la castration. Sous des influences commerciales la posologie folliculinique était parfaitement fautive. Ayant mis l'unité physiologique à un point ridiculement bas, on devait injecter des doses de l'ordre de quelques centaines de mille unités pour obtenir un résultat. Pour beaucoup de médecins l'utilisation de telles doses est apparue dangereuse.

En 1934, Moricard a montré que si l'on rejette la notion de ces unités dites physiologiques et qu'on pèse la quantité d'hormone à injecter, on se trouve dans des données extrêmement simples. Comme pour la thyroxine et l'adrénaline, on a à injecter des doses de quelques milligrammes de folliculine.

LE MILLIGRAMME REPRÉSENTE LA DOSE USUELLE DE L'HORMONOTHÉRAPIE HUMAINE. — Il ne viendrait à l'idée de personne de traiter un myxoédémateux en lui prescrivant des millions d'unités tétard de thyroxine. Il fallait apporter des critères précis de l'activité folliculinique, Moricard y a été conduit par les recherches expérimentales qu'il a faites au cours de l'année 1934. Il existe un critère morphologique de l'action de la folliculine sur le tractus génital : c'est la production de mitoses dans l'épithélium des muqueuses génitales de la femme ovariectomisée.

Ayant posé la notion pondérale de l'hormonothérapie et ayant déterminé un critère morphologique de l'action de la folliculine qui est la production de mitoses dans l'épithélium du tractus génital chez la femme ovariectomisée, il devenait extraordinairement simple d'apporter les preuves de l'existence de l'action de la folliculine sur le tractus génital de la femme ovariectomisée.

L'injection d'environ 30 milligrammes de benzoate de folliculine est susceptible de déclancher une prolifération intense de l'épithélium génital et en particulier de l'épithélium cervical, ce qui démontre l'existence de l'action folliculinique.

**1^o Caractérisation histologique
du développement de la muqueuse cervicale
provoquée par l'injection de benzoate de folliculine
chez une femme castrée.**

M^{me} C..., 26 ans, sténo-dactylographe, vient consulter pour douleurs abdominales et pertes blanches en septembre 1935. En 1929, elle a eu un enfant. Depuis, la malade a des douleurs abdominales et des pertes blanches. En 1934, elle a fait un épisode pulmonaire. Elle aurait eu une pleurésie (il n'a pas été fait de ponction). Depuis 1934, les pertes blanches sont plus abondantes, les douleurs plus marquées. On trouve des signes de salpingite bilatérale.

CASTRATION POUR SALPINGITE LE 12 SEPTEMBRE 1935. — On pratique une hystérectomie subtotale avec ovariectomie bilatérale

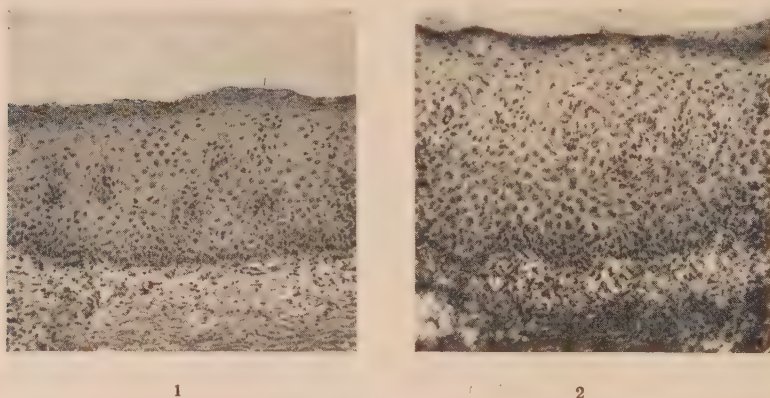


FIG. 18. — *Epithélium du col utérin.*

1. Atrophie de l'épithélium après castration.
2. Le même épithélium développé par l'injection de folliculine.

pour salpingite (Jonard, Grasset). L'examen histologique de la trompe montre l'existence d'une inflammation nodulaire de nature vraisemblablement tuberculeuse. Le 12 décembre 1935, la malade est revue à la consultation. Elle se plaint de bouffées de chaleur très nombreuses. L'examen gynécologique ne montre pas de régression vulvaire importante, la distension vaginale est normale, les rap-

ports ne sont pas douloureux. Le col est atrophié, il existe une ulcération cervicale. L'examen général ne montre pas de signes pulmonaires en évolution.

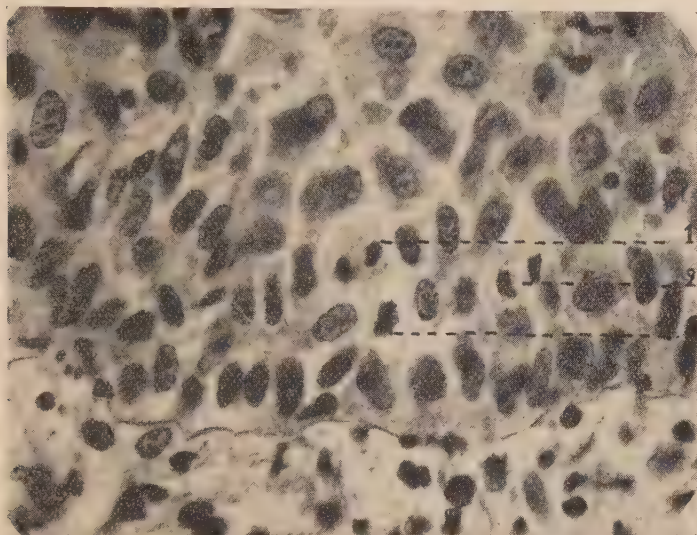


FIG. 19. — *Prolifération de l'épithélium cervical
provoquée par la folliculine.*
1, 2, 3 mitoses.

BIOPSIE AVANT TRAITEMENT FOLLICULINIQUE. — Le 12 décembre 1935 on pratique une biopsie cervicale. L'examen histologique montre l'existence de quelques ulcérations superficielles et une atrophie de l'épithélium cervical qui a diminué de hauteur et ne présente pas de signes de régénération. Les glandes cervicales ont un cytoplasme qui se colore en jaune clair par le van Giesen.

LE TRAITEMENT FOLLICULINIQUE. — Le 30 décembre, le 2, le 7 et le 11 janvier, on injecte 5 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, ce qui représente une dose totale de 20 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine. Il y a disparition des bouffées de chaleur. Le col reste ulcéré, la zone qui correspond à la biopsie saigne facilement (3 et 8 janvier).

BIOPSIE APRÈS TRAITEMENT FOLLICULINIQUE. — Le 13 janvier, on fait une nouvelle biopsie. L'examen histologique montre que la

muqueuse cervicale est hyperplasique, l'épaisseur de la muqueuse du col est redevenue normale, on trouve de nombreuses mitoses au niveau de la couche basale. Les glandes cervicales sont hypertrophiées et sécrètent abondamment, le cytoplasme est haut et très abondant et se colore intensément par le mucicarmin.

En février 1936, la malade reçoit en injection 3 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine. Il y a disparition des bouffées de chaleur.

En mars et en avril, elle reçoit 2 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine. La muqueuse cervicale est complètement cicatrisée et a un aspect normal.

**2^o Réalisation du développement artificiel
de la muqueuse du corps utérin.**

***Menstruations folliculiniques périodiques
chez une femme ovariectomisée.***

On réalise aisément le développement de la muqueuse utérine par injection d'environ 30 milligrammes de benzoate de dihydrofolliculine répartis sur une durée de 15 jours à 3 semaines.

Moricard a pu déclancher l'apparition de menstruation par la seule injection de benzoate de dihydrofolliculine chez une femme ovariectomisée. L'injection d'environ 30 milligrammes de benzoate de dihydrofolliculine à raison de 3 à 5 milligrammes par injection et répartis sur une durée de trois semaines permet d'obtenir un état de la muqueuse utérine qui correspond à celui de la période méiosique. Dès la première semaine la sécrétion cervicale qui était nulle réapparaît, elle est très fluide ; cette sécrétion est analogue à de l'eau gélatineuse, elle peut être très abondante.

Après ovariectomie bilatérale la muqueuse est complètement régressive. En particulier les tubes glandulaires sont atrophiés et il n'y a plus d'œdème du chorion.

L'action de la folliculine est caractérisée par une prolifération extrêmement intense qui porte sur les cellules

épithéliales et les cellules du chorion. Les tubes glandulaires ont une disposition hélicine régulière. Les cellules épithéliales forment de hautes cellules cylindriques à noyau ovalaire et médian. Les signes d'activité sécrétoire y sont discrets, le vacuome reste condensé, le pôle apical de la cellule ne se colore généralement que par le mucicarmin. Il existe un œdème marqué du chorion. On constate la présence de plages hémorragiques, ce qui est en accord avec la notion de menstruation provoquée par la seule injection de benzoate de folliculine.

Il semble important d'insister sur certaines notions chez la femme ovariectomisée.

L'injection de benzoate de dihydrofolliculine, à elle seule détermine une hyperplasie généralisée de tout le tractus génital avec une absence relative d'activité sécrétoire de l'épithélium du corps utérin, tandis qu'il y a apparition de sécrétion sur la muqueuse du col.

La menstruation peut survenir sur une muqueuse qui a seulement subi l'action de la folliculine, ce qui est en accord avec les observations normales faites de menstruation survenant en l'absence de corps jaune.

L'observation suivante permet d'étudier les modifications de la muqueuse utérine en rapport avec un traitement folliculo-lutéinique chez une femme castrée mais ayant conservé son utérus.

M^{me} M... vient consulter le 6 août pour hémorragie utérine. Les dernières règles normales se sont produites du 12 au 16 juillet. Il existe une volumineuse masse latéro-utérine gauche qui est douloureuse ; l'utérus paraît rétroversé et est difficile à séparer de cette masse. Les hémorragies cessent le 31 août.

L'INTERVENTION. — Le 13 septembre 1935 (Aboulker), ovariectomie bilatérale. On trouve une adhérence colo-vésicale qui masque une masse de caillots adhérents à tous les organes pelviens. La trompe gauche est augmentée de volume et semble la cause de l'hématocèle ; ablation de l'ovaire, de la trompe. La trompe droite

ne paraît pas normale, elle est augmentée de volume, l'ovaire droit contient un corps jaune. On enlève l'ovaire droit et la trompe droite. La malade a donc subi une double ovariectomie et une double salpingectomie.

ANTÉCÉDENTS DE LA MALADE. — Elle a eu une enfant en 1921 et fait 3 fausses couches. En 1925, a fait un épisode pulmonaire aigu. La recherche des bacilles de Koch est restée constamment négative dans les crachats. Actuellement l'état pulmonaire est sensiblement normal. A l'examen radioscopique, le sommet droit est un peu moins transparent que le gauche, mais il n'y a aucun signe de tuberculose en évolution.

EXAMEN DU 22 OCTOBRE 1935. — La malade n'a plus ses règles. Elle a des bouffées de chaleurs très nombreuses.

EXAMEN CLINIQUE. — Il n'y a pas de modifications importantes de la vulve. Au toucher le corps est en position directe. L'examen au spéculum montre un col fermé, il n'y a pas de sécrétion cervicale. L'expression du col par les valves du spéculum ne fait pas soudre de mucus. L'expression du sein gauche fait soudre une sécrétion lactée peu abondante. L'examen général ne montre rien d'anormal.

BIOPSIE INTRA-UTÉRINE, le 7 novembre. — La pénétration primitive d'une fine curette dans la cavité utérine a été impossible. Elle a nécessité la pose d'une laminaire. Les fragments de muqueuse prélevés ont été fixés au Bouin et au Da Fano.

Le 18 novembre, les troubles fonctionnels de la castration sont très marqués : bouffées de chaleur, insomnies, augmentation du poids (3 kgr. en 3 semaines).

L'examen gynécologique montre les signes antérieurement perçus ; il n'y a pas de sécrétion cervicale.

1^{er} TRAITEMENT FOLLICULINIQUE. — Les 21, 25 et 28 novembre et les 2, 5 et 9 décembre, la malade reçoit chaque jour une injection de 5 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, en tout 30 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine.

Le traitement a été bien supporté. Cependant la malade a eu 38°5 après la 2^e piqûre, ce qui n'est généralement pas observé au cours des traitements folliculiniques que nous avons eu l'occasion de faire.

Le 2 décembre, les bouffées de chaleur et les sueurs diminuent. Présence de mucus au niveau du col. L'hystérométrie à la bougie reste impossible.

Le 5 décembre, sensation de tension abdominale « comme si j'avais avoir mes règles », a quelques pertes, la sécrétion cervicale est abondante.

Le 9 décembre, la malade se plaint de quelques troubles de la miction, elle urine plus fréquemment qu'avant. A l'examen au niveau du col la sécrétion de mucus est très abondante, d'aspect d'eau gélatineuse. L'hystérométrie est faite : 7 cm. 1/2 à la bougie. Les seins ne sont pas douloureux. On fait sourdre une légère sécrétion d'aspect coloestral par l'expression du sein gauche, rien du côté droit.

Le 10 décembre, 1^{re} perte de sang, apparition d'une perte noirâtre. La malade tache son linge « comme à la fin de ses règles ».

Le 12 décembre, une biopsie intra-utérine est pratiquée. Hémorragie très peu abondante, la malade rentre chez elle.

Le 13 décembre, persistance d'une hémorragie du 13 au 19 décembre.

Le 14 décembre, la malade perd plus abondamment, et doit rester couchée.

Le 15 décembre, il y a persistance de l'hémorragie.

Le 19 décembre, à l'examen gynécologique, on ramène un peu de sang. D'après la malade, l'hémorragie du 13 décembre a été plus abondante que ne l'était l'hémorragie menstruelle normale.

2^e REPRISE DU TRAITEMENT FOLLICULINIQUE DU 6 AU 13 JANVIER.

— Le 6 janvier, il n'y a aucune sécrétion cervicale, l'hystérométrie est facile à la bougie (5 cm.).

Il y a persistance de la sécrétion mammaire à gauche.

On reprend le traitement folliculinique le 6 janvier, et on institue un traitement mixte folliculo-lutéinique (25 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine et 5 mgr. de lutéine).

Le 30 janvier, la malade perd un peu de sang, hémorragie qui persiste jusqu'au 3 février, mais moins abondante que la première menstruation.

3^e TRAITEMENT FOLLICULINIQUE DU 13 AU 17 FÉVRIER. — Le traitement avait été cessé du 18 janvier au 12 février, les bouffées de chaleur réapparaissent depuis le 10 février. A l'examen, le 13 fé-

vrier, il n'y a plus de sécrétion cervicale. Une sécrétion mammaire existe mais peu abondante.

On fait le 13, 20, 27, une injection de 5 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, en tout 15 mgr.

Le 17 février, il y a présence de mucus au niveau du col, apparition hémorragie utérine.

Le 28 février, 3^e hémorragie peu abondante, qui s'arrête le 29 et reprend du 3 au 8 mars et a tous les caractères des règles habituelles.

4^e TRAITEMENT FOLLICULINIQUE DU 23 MARS AU 2 AVRIL. — Le traitement avait été cessé le 17 février. Les bouffées de chaleur sont réapparues vers le 17 mars. Il n'y a pas de sécrétion cervicale. Il n'y a pas de sécrétion lactée. On fait le 23 et 26 mars et 2 avril, 2 mgr. de benzoate de folliculine, en tout 6 mgr. Le 27, il n'y a pas de réapparition de sécrétion cervicale.

Le 3 au 5 avril, 4^e hémorragie, moins abondante que la précédente.

Examen histologique et cytologique.

1^{re} *biopsie* immédiatement avant le traitement folliculinique.

Le 7 décembre, il y a une atrophie très marquée de la muqueuse utérine. Dans l'épithélium des tubes glandulaires on trouve de nombreux noyaux pycnotiques. Les noyaux ont une orientation irrégulière et certains ont leur grand axe qui n'est plus normal à la paroi du tube glandulaire.

Dans certains tubes, les noyaux forment des piles irrégulières. Nous avons rencontré 2 mitoses dans l'étude des coupes sériées. Les tubes glandulaires sont très atrophies et généralement rectilignes.

Le chorion est très cellulaire. Cet aspect est lié à la disparition du liquide d'œdème qui, normalement, remplit les interstices cellulaires. L'imprégnation de la réticuline met parfaitement en évidence cette augmentation apparente de la densité cellulaire. L'imprégnation du vacuome n'a pas été réussie d'une façon régulière.

2^e *biopsie* immédiatement après le 1^{er} traitement folliculinique le 12 décembre 1935. Il y a un développement évident de la muqueuse utérine, il y a un état analogue à celui de la période de déclenchement de la méiose suivie d'ovulation, ce qui coïncide avec la période de fécondation, ce qui coïncide normalement avec le milieu de l'intermenstrum. Il y a ici un fait important et qui

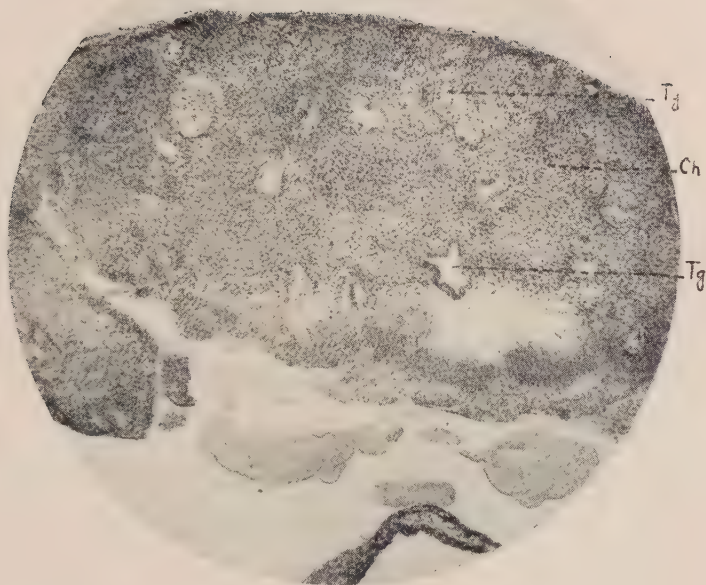


FIG. 20. — *Atrophie de la muqueuse utérine après castration.*

Tg : atrophie des tubes glandulaires.

Ch : le chorion paraît très dense, l'œdème normal du chorion ayant disparu.

Comparer avec la fig. 23 qui est au même grossissement.

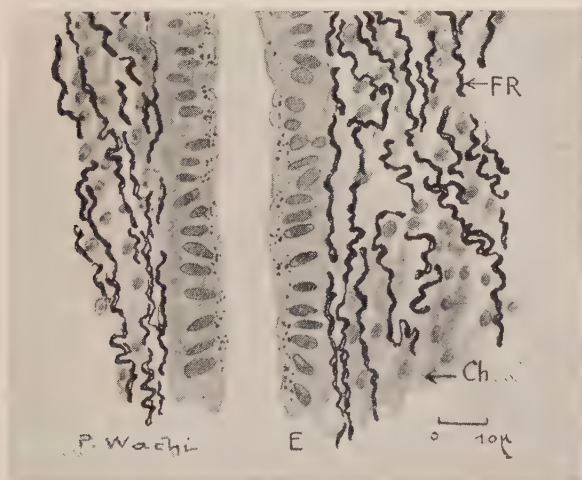


FIG. 21. — *Muqueuse utérine après castration.*

E : épithélium atrophie.

FR : fibres de réticuline.

Ch : chorion.

Comparer avec la fig. 13.

n'existe normalement pas au cours du cycle génital, c'est la présence d'hémorragie dans le chorion.

L'épithélium des tubes glandulaires est haut, constitué par des cellules cylindriques à noyau généralement ovoïdes et situés dans la partie moyenne de la cellule. Les images de mitoses sont extrême-

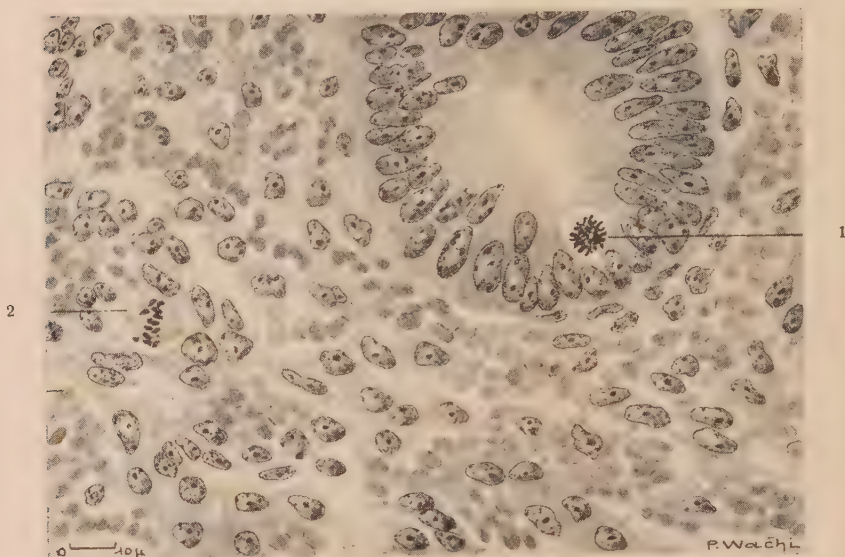


FIG. 22. — Prolifération et hémorragies provoquées par l'injection de benzoate de folliculine chez la femme ovariectomisée.

1. mitose dans une cellule épithéliale.
2. mitose dans le chorion.

Hémorragie, globules rouges très nombreux.

ment nombreuses ; dans un tube glandulaire coupé suivant son grand axe, on peut compter souvent une dizaine de mitoses.

Il n'existe pas de signes évidents de sécrétion de l'épithélium. Le vacuome constitué par un amas condensé a un aspect analogue à celui que l'on observe au niveau de la muqueuse du corps lorsque existe un follicule mûr dans l'ovaire.

L'aspect général du tube glandulaire (voir fig. 23) est lui-même caractéristique, il est régulièrement enroulé en hélice et rappelle par cette forme l'aspect d'un tire-bouchon.

Le chorion s'est profondément modifié, il est distendu par un

liquide d'œdème. Il est le siège d'une prolifération très intense. On rencontre de nombreuses mitoses dans les éléments cellulaires qui le constitue. Il y a présence d'hémorragies qui se font par plaques et qui dissocient plus ou moins les éléments cellulaires du chorion. En certaines zones, le chorion n'est pas hémorragique.

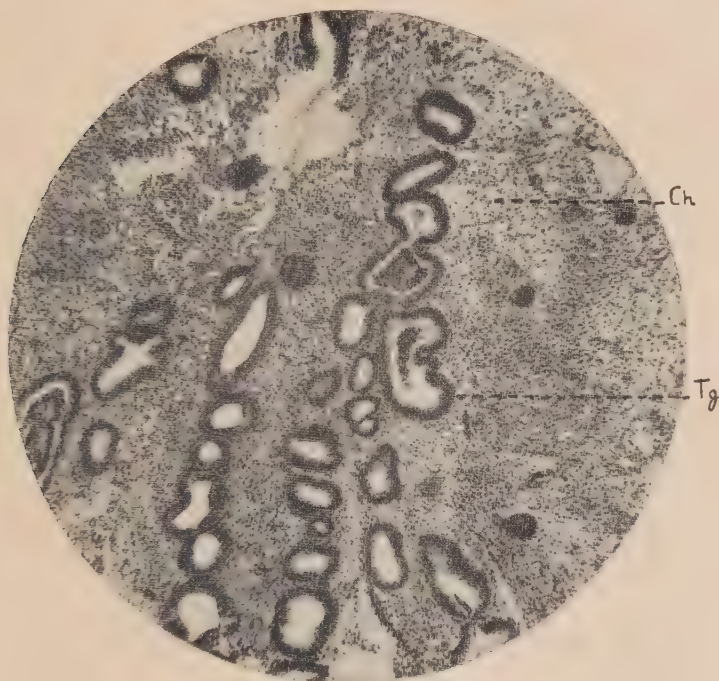


FIG. 23. — *Développement de l'épithélium utérin provoqué par l'injection de benzoate de folliculine chez une femme ovariectomisée.*

Tg : tube glandulaire dont le développement est considérable.

Ch : chorion fortement œdémateux.

Comparer avec la fig. 20.

3^e biopsie immédiatement après le 2^e traitement folliculinique, le 30 janvier 1936. La muqueuse utérine est dans un état analogue à la biopsie faite en janvier, la petite quantité de lutéine injectée (5 mgr.) n'a pas entraîné de modifications apparentes de la muqueuse.

Cette observation démontre que des séries discontinues de benzoate de folliculine correspondant à des doses de 6 à 30 mgr. pour chaque série permettent de déclancher des hémorragies utérines périodiques à type menstruel.

L'étude des biopsies précise quel est l'état de la muqueuse utérine qui subit l'action folliculinique. L'observation de cet état transposé à l'étude de la pathologie gynécologique peut servir de base d'une méthode d'exploration de la fonction ovarienne ; de la présence d'un état de la muqueuse utérine on peut déduire l'existence de l'action de la folliculine sécrétée par l'ovaire.

Dans l'étude du déterminisme de la menstruation, cette observation démontre que la folliculine peut à elle seule déclancher des hémorragies du type menstruel, ce qui est en accord avec les observations cliniques qui ont démontré que la menstruation pouvait apparaître en l'absence de présence de corps jaune dans l'ovaire (Strickele).

On peut donc conclure à l'existence d'hémorragies menstruelles où le développement de la muqueuse utérine a été conditionné seulement par l'action de la folliculine, ce qu'on peut désigner par le terme de *menstruation folliculinique*.

Chez cette malade, la quantité de folliculine injectée pour déterminer la 4^e menstruation est remarquablement basse. Nous avons traité depuis novembre 1934 un cas d'hirsutisme d'une aménorrhée rebelle. Chez cette femme une hémorragie menstruelle n'est apparue, en mai 1936, qu'après injection de 100 mgr. de folliculine (95 mgr. de benzoate de folliculine et 5 mgr. de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$) pour un traitement poursuivi du 23 janvier au 7 mai 1936.

Malgré des variations importantes, on peut considérer que des doses de benzoate de folliculine nécessaires à provoquer chez la femme le développement de la muqueuse utérine simultanément de la période méiosique est d'environ 30 mgr. répartis sur une durée de 15 jours à 3 semaines.

A la suite de l'injection de benzoate de folliculine, on peut provoquer l'apparition d'hémorragie menstruelle.

En 1933-1934, Kaufmann, puis Lœser ont réalisé la menstruation folliculino-lutéinique. Ils ont conclu à la nécessité d'une action de la lutéine dans la production de menstruation, ce qui est inexact. Les auteurs ont déterminé leur posologie en unités physiologiques, ce qui a fait considérer que les doses de folliculine injectées par Kaufmann étaient considérables. Frank et Clauberg se sont élevés contre l'injection de ces doses apparemment si élevées. L'utilisation d'unités dites physiologiques rendrait fort complexe l'interprétation de ces résultats. On injectait à cet effet quelques centaines de mille d'unités-souris de benzoate de dihydro-folliculine et quelques dizaines d'unités-lapin de lutéine. Clauberg en faisant la critique des observations de Kaufmann rejetait la notion de l'utilisation de centaines de milliers d'unités-souris de folliculine. Il est assez curieux de constater que, sans le savoir, Kaufmann et Clauberg injectaient des doses de folliculine et de lutéine qui en poids étaient identiques. Kaufmann injectait un million d'unités-souris de folliculine, Clauberg 100 unités-lapin de lutéine, ce qui représente environ 100 mgr. de lutéine ou de folliculine. C'est l'utilisation de doses progressivement croissantes qui a conduit Kaufmann à conclure à l'impossibilité de provoquer la menstruation par la seule injection de benzoate de folliculine. Cette erreur est liée au fait qu'après injection de doses progressivement croissantes et trop élevées, il n'y a pas eu apparition d'hémorragie utérine. Il a ainsi été reproduit un état analogue à celui de la dystrophie utérine décrit par Lecène.

En Amérique, Werner et Colier ont provoqué des hémorragies utérines par injection de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$, mais les curettages multiples qu'ils ont fait rend difficile l'interprétation de leurs résultats dont les comptes rendus

histologiques sont incomplets. Les doses sont données en unités-rat et sont d'environ 1.000 à 1.500 unités-rat, ce qui est assez faible. Les images publiées sont relativement peu caractéristiques.

Si l'ensemble de ces observations démontre qu'il est possible de provoquer artificiellement la menstruation, le mécanisme exact de l'hémorragie utérine reste impossible à déterminer.

Dans nos observations, il est remarquable de constater l'existence simultanée de phénomènes prolifératifs intenses avec des hémorragies utérines ; on sait que dans les conditions normales, sur la muqueuse en phase menstruelle normale avec présence de corps jaune dans l'ovaire, il n'y a pas d'hyperplasie, mais des dégénérescences cellulaires au moment où survient l'hémorragie menstruelle. Cette nécessité n'est d'ailleurs pas constante comme nous avons pu l'observer dans certains cas de stérilité.

La production de la menstruation par la seule injection de folliculine reproduit un état analogue à celui que l'on observe en l'absence de corps jaune dans l'ovaire. On peut conclure qu'on a provoqué une menstruation folliculinique.

Si le mécanisme de développement de la muqueuse utérine est actuellement bien établi, celui de l'hémorragie utérine est d'interprétation plus délicate. Il paraît vraisemblable d'admettre que certains mécanismes locaux d'origine utérine jouent un rôle.

Il s'agit peut-être d'actions diastasiques.

IX

Etude analytique et signification de l'hormonémie et des excrétions hormonales chez la femme.

Technique d'extraction hormonale.

Ces recherches sur la caractérisation des hormones sexuelles dans le sang ont été abordées simultanément par Frank et par Løwe qui ont, les premiers, signalé en 1925 la présence de la folliculine dans le sang.

Sièbke reprenant ces études a particulièrement précisé l'existence d'une élévation de la folliculinémie dans la période pré-menstruelle. En 1926, Frank, Laqueur signalaient l'augmentation de la quantité de folliculine circulant dans le sang, chez la femme enceinte. Ces recherches d'hormonologie restaient orientées vers l'étude de l'hormonémie.

En 1926, Løwe allait ouvrir une voie nouvelle et extrêmement féconde ; il montrait qu'il existe dans les urines de femme une substance œstrogène.

En 1927, Ascheim et Zondek découvraient l'élimination massive de folliculine dans l'urine de femme enceinte ainsi que l'élimination d'une substance capable de provoquer le développement folliculaire et la lutéinisation de l'ovaire de souris impubère et qu'ils assimilaient à une hormone antéhypophysaire.

Les observations sur les éliminations hormonales urinaires ont été l'origine d'un nombre considérable de travaux.

Il est souvent difficile de trouver réunies les quelques techniques qui servent de base à ces titrages présentés comme fort complexes et qui, dans la réalité, ne représentent pas des difficultés techniques comparables à celles offertes par la recherche des bacilles de Koch. Le seul inconvénient de toutes ces méthodes est la nécessité d'utiliser un réactif animal, ce qui oblige à des complications matérielles multiples. Si l'on peut disposer d'un personnel entraîné, certains titrages sont actuellement des plus simples.

Titrage de la folliculine.

EXTRACTION DE LA FOLLICULINE A PARTIR DES URINES.

A un volume d'urines amenées à pH 3, on ajoute IV gouttes d'HCl. On porte le mélange à ébullition (20 à 30 minutes). Il se forme un précipité goudronneux. On transvase dans une ampoule à décantation. On épuise par 5 fois par 25 à 30 cm³ d'éther :

- on sépare les goudrons par vive agitation ;
- la solution éthérée est desséchée par le chlorure de Ca ;
- la solution éthérée est évaporée jusqu'à siccité complète ;
- le résidu est repris par 3 à 4 cm³ d'éther anhydre et on transvase dans une capsule contenant de l'huile d'olive de 10 cm³ à 100 cm³ suivant la richesse présumée en folliculine de l'urine traitée ;
- on laisse évaporer l'éther.

La solution huileuse peut être injectée directement.

EXTRACTION DE LA FOLLICULINE
A PARTIR DU SANG (Frank).¹

40 cm³ de sang sont pris dans la veine, dans une seringue de 50 cm³.

Le sang est versé dans une grande boîte de Petri (12 cm. de diamètre), dont le fond est garni d'une couche de 30 gr. de SO⁴Na² anhydre pulvérisé :

- mêler rapidement, former une pâte épaisse ;
- remuer activement pendant les premières 10 minutes de séchage; se servir pour cela d'une spatule métallique flexible, pour éviter la formation de grumeaux ;
- laisser sécher au repos, environ 30 minutes.

Les amas secs, durs, sont jetés au mortier.

On obtient une poudre fine, rouge brunâtre, qu'on agite avec 100 cm³ d'éther dans un entonnoir à décantation pendant 10 minutes. Laisser reposer 10 minutes, décanter le liquide surnageant que l'on conserve.

Le résidu boueux, humide, est laissé dans l'entonnoir à décantation pendant 10 minutes.

L'éther surnageant est décanté et ajouté au liquide précédent.

Ces deux extraits étherés combinés sont placés dans un récipient et séchés par un courant d'air sous vide.

Si on évapore sous cloche, l'opération peut être terminée en 20 minutes.

Le résidu sec est émulsionné dans 2 cm³ d'eau.

Le titrage est fait sur souris impubère de 7 gr. ou rat impubère de 30 gr. ou sur souris ou rat castrés.

Si on dispose d'un élevage régulier, le titrage sur souris ou rats impubères est plus pratique puisqu'il évite la castration. Pour les besoins de la pratique médicale, l'étalon-

nage des animaux n'est pas nécessaire ; ce qui importe c'est de déterminer l'ordre de grandeur d'hormone éliminée.

Chez la souris ou le rat impubère, les animaux témoins ont le vagin fermé. On injecte, à des dilutions variables et à volume constant, chez la souris au maximum 0 cm³ 25 par dose en ayant grand soin, s'il s'agit d'une solution huileuse, qu'il n'y ait pas de sortie de liquide (piquer à la base de la queue, faire filer l'aiguille sous la peau et injecter au niveau du cou). En tout injecter 0 cm³ 5 en 12 heures et faire en sorte que les deux injections n'aient pas été poussées dans la région voisine.

Chez le rat on peut injecter 2 fois 0 cm³ 25 en 12 heures. On utilisera 2 à 3 animaux par dose. On peut ne faire qu'une seule injection de 0 cm³ 25 ou de 0 cm³ 5 chez le rat ; dans ces conditions, l'activité apparente du produit injecté est un peu moindre. Mais il ne faut pas injecter un volume d'huile trop considérable qui serait mal résorbé. On fera une solution mère à concentration relativement élevée. Pour les urines de femmes normales, on peut faire la solution mère de façon que 1 cm³ d'huile égale 100 cm³ d'urine. On fera un premier titrage avec 0 cm³ 5 pour la souris et 1 cm³ pour le rat.

On injecte à dose décroissante : 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 de cm³ de la solution mère. Il suffit pour cela de diluer de moitié la solution précédente. Quand on injecte des solutions huileuses, il faut avoir soin de laver les seringues à l'alcool-éther. On prend pour critère l'ouverture vaginale avec apparition de cellules kératinisées à l'état pur dans le frottis vaginal. On fait un premier frottis le jour de l'ouverture du vagin, un autre 12 h., 24 h. et 36 heures plus tard.

On donne comme résultat le dernier œstrus positif.
160 U. S. > Folliculine par litre d'urine > 80 U. S.
Frank considère que le titrage doit être fait plusieurs fois

au cours du mois et en prenant chaque fois un échantillon des urines totales de la journée et ceci en raison des variations considérables de l'élimination de la folliculine.

Dans le sang, en raison des faibles quantités d'hormone qui y sont contenues, on est obligé de se limiter à un seul titrage. Celui-ci est positif ou négatif. La solution aqueuse nécessite de multiplier le nombre des injections. Il est préférable d'opérer sur souris castrées. Il nous semble ici nécessaire d'utiliser des animaux étalonnés 15 jours auparavant, par rapport à une dose de folliculine cristallisée. C'est une complication, mais dans un titrage sur un seul animal le résultat peut aisément varier du simple au double suivant la sensibilité de l'animal ; chez la souris les variations individuelles sont assez considérables.

Titration des mitosines à partir des urines.

Biedl a constaté la possibilité de précipiter dans l'urine l'hormone antéhypophysaire par l'adjonction de 4 volumes d'alcool. Cette méthode a été tout spécialement utilisée par Zondek et Ascheim, Matet et Moricard ont constaté en 1933-1934 la solubilité des hormones urinaires dans l'alcool à 50. Ils ont réalisé une technique qui permet ainsi la purification très simple du précipité. Si on veut injecter une grande quantité d'urine, il est préférable d'utiliser la précipitation benzoïque de Funk.

PRÉCIPITATION ALCOOLIQUE FRACTIONNÉE DES URINES (Moricard).

A un volume V d'urine fraîche du matin et acide au tournesol, on ajoute 4 volumes d'alcool absolu, un précipité se forme. On laisse déposer 24 à 48 heures. On recueille le précipité par centrifugation. Le précipité est mis en

suspension dans $\frac{V}{10}$ d'alcool absolu. Sur cette suspension on ajoute un même volume $\frac{V}{10}$ d'eau. On agité. On centrifuge. Le précipité est rejeté. A la solution on ajoute un volume et demi d'alcool absolu (en présence de NaCl). Un précipité se forme.

On centrifuge. On recueille le précipité. On peut le laver à l'éther. Le précipité contient les mitosines. Le complexe hormonal ainsi obtenu est très soluble dans l'eau. Une quantité de précipité correspondant à 100 cm³ de l'urine primitive peut être aisément dissoute dans 2 cm³ 5 d'eau.

Exécuté avec de l'urine de la femme enceinte on obtient un précipité déterminant l'effet mitolutéinique pour une dose d'environ 1 mgr. 5.

De la notion d'unité.

Dans la mesure quantitative des hormones présentes dans le sang ou dans l'urine, on utilise le terme d'unité. Ce terme introduit une notion de précision qui dans la réalité des faits est loin d'exister. C'est véritablement un paradoxe que de mesurer en unités cliniques ou physiologiques des effets qui sont déterminés avec une telle imprécision. Chaque unité varie avec chaque observateur et il est en général absolument impossible de comparer entre eux les résultats publiés dans des travaux exécutés par des auteurs différents.

Par exemple, la même quantité pondérale d'une même folliculine injectée en solution aqueuse aura une unité physiologique différente par rapport à l'effet de kératinisation vaginale. En clinique humaine le problème revient à déterminer la quantité exacte de la substance active qui a été injectée. De plus, on n'utilise pas toujours des animaux identiques ; tel auteur utilise la souris castrée, tel autre le rat.

Zondek, par exemple, prétend que le rat impubère est cinq fois plus sensible que la souris à l'action des hormones antéhypophysaires. D'autres considèrent que le cobaye est 200 fois plus sensible que le rat. Chaque auteur préconise un animal qu'il préfère à tous les autres et naturellement les unités prises par chaque expérimentateur ne sont pas identiques. On prend tantôt le développement folliculaire,

tantôt la lutéinisation de l'ovaire, on utilise la souris mâle au lieu de la souris femelle. On prend même pour critère la kératinisation vaginale secondaire au développement folliculaire. Il existe encore des variations liées à la voie d'introduction du complexe hormonal injecté et du véhicule dans lequel il peut être dissout.

La notion d'unité n'apporte pas une mesure précise de comparaison dans un résultat de titrage hormonal, elle est simplement un mode d'expression facile à laquelle on a voulu attribuer une précision qui dans la réalité n'a aucune signification. En France Hinglais donne des résultats avec une exactitude relative qui devrait porter sur le centième (107 unités-lapine) alors que l'unité elle-même n'est peut-être pas exacte.

Si on utilise la notion d'unité, c'est simplement pour déterminer l'ordre de grandeur de la quantité d'hormones qui a pu être injectée dans le liquide organique dans lequel on a pu démontrer l'existence d'une activité hormonale.

* * *

Il est donc beaucoup plus important de préciser avec simplicité l'effet qui sert de critère, la quantité de sang ou d'urine injectée, ce qui rend les résultats plus intelligibles et plus clairs.

* * *

Etudier toutes les unités qui ont été proposées pour titrer les hormones sexuelles, représenterait un travail qui ne peut conduire à aucun résultat pratique.

Une unité n'a besoin d'une détermination rigoureuse que pour comparer des masses d'hormones cristallisées.

En raison de la quantité même du produit à utiliser et de sa valeur, on est amené à faire des titrages très précis et très coûteux et qui, pour une même dose d'hormone,

portent souvent sur plusieurs dizaines d'animaux. Dans des conditions d'expériences rigoureusement identiques, la même observation permet de comparer avec précision des échantillons d'hormones de provenance analogue. L'obtention d'un résultat précis réclame une extrême rigueur de technique, une variation de détail peut modifier du simple au double la valeur de l'unité que l'on aura déterminée.

* * *

En pratique, quand, en 1932 et 1933, Butenandt, Marrian, Collip, Girard se sont trouvés amenés à vouloir comparer l'activité de folliculines qu'ils avaient isolées, ils ont été obligés d'échanger leurs produits et de les titrer dans leurs laboratoires respectifs. Les résultats obtenus ont entraîné bien des discussions et celles-ci démontrent à l'évidence l'extrême complexité de la définition d'une unité.

Pour des raisons d'ordre pratique beaucoup de laboratoires commerciaux ont donné à leurs résultats une rigueur apparente qui n'existe nullement. Pour des raisons commerciales les techniques ne sont pas publiées.

Beaucoup de médecins ont cru et croient encore que ces techniques sont extrêmement difficiles. Quand on parle de titrage hormonal, on croit qu'il s'agit de méthodes réellement compliquées. En France, Hinglais qui s'est spécialisé dans ces techniques n'a pas publié une seule méthode de façon complète et a toujours négligé de préciser les points importants des méthodes utilisées. Dans ses titrages, il ne publie pas la quantité d'urine injectée (*Presse médicale*, 1933-1934). Il fait des critiques à des méthodes qui sont excellentes. Hinglais a présenté comme très compliquées des techniques qui sont prodigieusement simples. Hinglais comparant le titrage des hormones antéhypophysaires sur les souris femelles et mâles a conclu que la méthode d'Ascheim donne jusqu'à 30 % de ré-

sultats inexacts et le titrage sur le souriceau mâle 100 % des résultats exacts dans ses applications au diagnostic de la grossesse. Une telle proportion d'erreur dans l'utilisation de la souris femelle impubère ne peut correspondre qu'à des erreurs d'observations d'une méthode de titrage un peu délicate quand on n'en connaît pas la lecture.

Dans ces dernières années, l'utilisation de la lapine comme animal réactif a été préconisée en particulier par Friedmann (1929). Une foule de travaux ont été entrepris sur l'utilisation de la lapine comme animal réceptif des mitosines.

Dans un titrage hormonal, c'est l'existence d'un effet positif qu'il faut déterminer avec soin car si cette méthode était rigoureuse elle devrait comporter l'utilisation de plusieurs animaux, ce n'est jamais fait. Ce qu'il faut faire dans les titrages utilisés en clinique, c'est déterminer un critère morphologique précis, l'effet de corps jaunes hémorragiques par exemple. Chez un animal dans des conditions analogues on injecte une dose moitié moindre qui doit être inactive. On a ainsi un ordre de grandeur de la quantité d'hormone contenue dans le liquide étudié. *Le critère utilisé pour la folliculine* était l'effet de kératinisation vaginale, chez le rat ou la souris impubère. Pour *la lutéine*, c'est l'effet de dentelle utérine. Pour *la mitosine*, chez le lapin, c'est l'effet de formation de corps jaunes normaux et hémorragiques; chez la souris, c'est l'effet de développement folliculaire suivi ou non de formation de corps jaunes avec ouverture vaginale et kératinisation vaginale.

Nous dirons que l'extrait de 50 cm³ d'urine provoque la kératinisation vaginale chez la souris castrée, que l'extrait de 2 litres d'urine provoque l'apparition de la dentelle utérine chez la lapine et que l'injection de l'extrait de 100 cm³ d'urine provoque le développement folliculaire chez la souris impubère.



FIG. 24. — *Cycle génital.*

- A. Ovaire avec follicules mûrs (souris).
- B. Utérus en période de rut, « bourrelets » (lapin).
- C. Cellules kératinisées dans le frottis vaginal (rat).
- D. Ovaire avec corps jaunes (souris).
- E. Utérus en période de pseudo-gestation, « dentelle » (lapin).
- F. Polynucléaires et cellules épithéliales, repos génital : castrat (rat).

La notion de quantité de liquide organique injecté est en tous les cas beaucoup plus près de l'observation des faits que l'interprétation qui consiste à écrire qu'on a trouvé 20 unités-souris de folliculine par litre, 0,05 de lutéine et 10 unités de mitosine. Si l'on écrit en unité, on doit écrire que l'on a trouvé une quantité de folliculine égale et supérieure à 20 unités-souris, mais inférieure à 40 unités-souris par litre.

Unités. Conditions d'expérimentation.

Dans la mesure des quantités d'hormone présentes dans le sang ou dans l'utérus, on utilise le terme d'unité.

Ce terme introduit la notion d'une précision qui, en réalité, est loin d'exister. Il est véritablement paradoxal de qualifier d'unité des effets déterminés avec une imprécision souvent considérable.

Chaque unité varie avec l'expérimentateur, et il est à peu près impossible de comparer les résultats publiés pour des travaux exécutés par des auteurs différents.

Par exemple, la même quantité pondérale d'une même folliculine injectée en solution aqueuse aura une unité physiologique différente par rapport à l'effet de kératinisation vaginale.

En clinique humaine, le problème est encore plus complexe, car on ignore constamment la nature exacte et l'état de la substance active injectée.

De plus, l'animal d'expérience varie avec l'auteur (souris castrée, rat, animal impubère).

Chaque auteur préconise un animal qu'il prétend préférable à tous les autres, et naturellement les effets pris par les auteurs comme base d'expérimentation ne sont pas les mêmes :

- développement folliculaire pour les uns ;
- lutéinisation de l'ovaire pour d'autres.

On prend pour critère la kératinisation vaginale secondaire au développement folliculaire.

Il existe, enfin, des variations liées à la voie d'introduction du complexe hormonal et du véhicule dans lequel il peut être dissout.

La notion d'unité n'apporte donc pas une mesure de comparaison précise dans un résultat de titrage hormonal, mais simplement un mode d'expression facile, sans aucune signification réelle.

Elle sert uniquement à déterminer l'ordre de grandeur de la quantité d'hormones qui a pu être injectée avec le liquide organique dans lequel on a pu démontrer une activité hormonale.

Nous n'envisagerons pas toutes les unités qui ont été proposées pour titrer les hormones sexuelles, en réalité la notion d'unité n'a besoin d'une détermination rigoureuse que pour comparer des masses d'hormones cristallisées utilisées pour la préparation des produits commerciaux ; en raison de la quantité du produit utilisé, de sa valeur marchande, on est amené à faire des titrages très précis qui, pour une même dose, portent sur une dizaine d'animaux.

Dans des conditions d'expériences rigoureusement identiques, la même observation permet de comparer avec précision divers échantillons d'hormones de provenance analogue.

L'obtention d'un résultat précis réclame une technique rigoureuse dont une modification minime peut modifier de façon considérable la valeur de l'unité que l'on cherche à déterminer.

Quand en 1932 et 1933 Butenandt, Marrian, Collip, Girard ont voulu comparer exactement la valeur de l'activité des folliculines qu'ils avaient isolées, ils ont échangé leurs produits, les ont titrés dans leurs laboratoires respectifs.

Les discussions qui ont découlé des confrontations des résultats obtenus montrent l'extrême difficulté qu'il y a à préciser la définition d'une unité.

La constitution d'un étalon international en 1932 n'a apporté aucune solution précise à la définition de l'unité internationale de folliculine.

On a simplement déterminé la masse de l'unité internationale et non l'unité elle-même d'après son activité physiologique ; les auteurs n'ayant pu se mettre d'accord sur :

- le solvant ;
- le nombre d'injections à pratiquer pour caractériser l'activité du 0,0001 de milligramme de l'étalon international de folliculine.

En 1935, on essaye de caractériser une unité de dihydro-folliculine, sans apporter de solution plus précise à cette définition.

En réalité, ces déterminations d'unités ont beaucoup plus d'importance au point de vue pharmacologique qu'au point de vue clinique. Cliniquement la notion d'unité représente une expression commode sans précision réelle.

Pour des raisons d'ordre pratique, certains laboratoires commerciaux ont donné à leurs résultats une rigueur qui n'est qu'apparente, aucune technique de titrage hormonal n'est publiée alors que certaines techniques sont actuellement très simples.

Ce qu'il faut faire, c'est prendre dans chacun des titrages utilisés un test déterminant l'activité hormonale :

- ainsi, pour la folliculine, on prendra pour critère l'effet de kératinisation vaginale ;
- pour la lutéine, l'effet de dentelle utérine ;
- pour la mitosine, l'effet de développement folliculaire de la formation de corps jaunes normaux ou de corps jaunes hémorragiques.

Nous donnerons les résultats disant :

- pour provoquer la kératinisation vaginale chez la souris castrée, il faut extraire 50 cm³ d'urine ;
- pour provoquer la dentelle utérine, chez la lapine impubère, il faut extraire 20 litres d'urine ;
- pour provoquer le développement folliculaire, chez la souris impubère, il faut extraire 100 cm³ d'urine.

Cette notion de quantité de liquide organique injecté est beaucoup plus près de l'observation des faits que de l'interprétation consistant à écrire qu'on a trouvé par litre 20 unités-souris de folliculine, 0,05 de lutéine, 10 unités de mitosine.

On admet, en effet, dans une telle rédaction qu'on a fait un titrage relatif précis de la quantité d'hormone présente dans le liquide injecté, ce qui est rare et que, d'autre part, la nature de l'hormone présente a été déterminée, ce qui n'est jamais réalisé.

Actuellement, nature et origine de l'hormone présente dans l'urine ou les humeurs sont généralement inconnues ; de plus les travaux font bien rarement mention des quantités exactes de liquide organique ou de ses extraits qui ont été injectés. Or, il est capital de savoir comment a été fait le dosage pour en donner une interprétation exacte ; cependant, quoique de nombreux articles aient été publiés sur ces questions, il y a de grandes confusions dans les techniques actuellement utilisées pour réaliser les différents titrages hormonaux.

Si la réalisation des nouvelles techniques pose des problèmes complexes, généralement inaccessibles et inutiles pour la pratique médicale et courante, il est pourtant facile, pour le médecin, d'acquérir la connaissance de ces techniques une fois parfaitement établies, grâce à la notion de critère morphologique précis, d'une réaction déterminée.

Prenons, par exemple, le corps jaune hémorragique dénommé souvent à tort follicule hémorragique. On dira qu'avec un volume V d'urines en cm^3 on a constaté la présence de ces corps jaunes hémorragiques dans un ou deux ovaires, et avec un volume $\frac{V}{2}$ en cm^3 on n'a pas obtenu de lutéinisation hémorragique dans l'ovaire.

XI

Hormonémie et hormonurie chez la femme normale au cours du cycle génital.

L'hormonémie a été tout spécialement étudiée par Frank.

L'hormonurie par Lœwe, Aschheim, Zondek, Moricard et Vila.

Hormonémie.

Elle est d'étude relativement difficile, car elle nécessite l'emploi d'une quantité de sang relativement élevée, au moins 40 cm³.

Les résultats pour la folliculine ont démontré que le maximum de folliculine existant dans le sang correspond à la période pré-menstruelle et l'on peut provoquer la kératinisation vaginale chez la Souris castrée par injection de 40 cm³ de sang. Au moment de la menstruation il y a une chute subite de la folliculine circulant dans le sang et dans la période post-menstruelle on peut mettre en évidence la présence de la folliculine chez la Souris castrée par l'injection de l'extrait de 40 cm³ de sang.

Frank, Siebke qui ont pratiqué de très nombreux titrages sont arrivés à considérer que la folliculinémie s'élève assez progressivement jusqu'à la période pré-menstruelle.

Si ces résultats sont exprimés en unités-souris, on dira

qu'il y a environ 25 unités-souris de folliculine par litre de sang dans la période pré-menstruelle. Mais on doit insister sur les variations normalement considérables de la folliculinémie qui existe chez la femme. D'après les recherches de Siebke la quantité de sang à injecter dans la période pré-menstruelle pour provoquer la kératinisation vaginale de la Souris varie entre 20 et 70 cm³.

Pour les mitosines, le problème a été spécialement abordé par Frank en 1931 et il a pu préciser que dans l'intermenstruum l'extraction de 40 cm³ de sang injecté chez le Rat impubère peut provoquer le développement folliculaire avec kératinisation vaginale secondaire environ 10 jours après le début de la menstruation précédente. Dans les autres périodes du cycle génital la quantité d'hormone présente ne peut pas être décelée par l'injection de 40 cm³ de sang.

La présence de la lutéine et de l'androstérone n'a pas été démontrée dans le sang circulant.

Hormonurie.

FOLLICULINE. — L'existence des éliminations hormonales urinaires a été démontrée par Løwe en 1926 qui a constaté alors la présence d'une substance œstrogène passant dans les urines. Frank et Goldberger en Amérique, Siebke en Allemagne, ont précisé en 1933 le mode d'élimination de la folliculine. Il existe normalement des variations extrêmement importantes dans l'élimination de la folliculine dans l'urine de femme. Frank insiste sur la notion de 2 maxima : un dans l'intermenstruum aux environs du 15^e jour qui succède à la menstruation précédente *et où la folliculine peut être décelée* dans environ 5 cm³ d'urine, un second maxima, plus important et précédent d'environ 5 à 8 jours le début de la menstruation suivante et où l'injection de l'extrait correspondant à 2 cm³ 5 d'urine peut suffire

à déterminer l'apparition de la kératinisation vaginale. Entre ces deux maxima l'élimination hormonale est beaucoup plus faible et il faut injecter l'équivalent d'environ 10 à 20 cm³ d'urine pour provoquer la kératinisation vaginale.

Si on donne ces résultats en unités-souris on peut dire que les 3 jours qui suivent ou précèdent la menstruation et pendant la menstruation, la quantité de folliculine présente dans l'urine est d'environ 50 unités-souris.

Au milieu du cycle génital, la quantité de folliculine présente dans l'urine peut être de 200 unités-souris par litre et environ une semaine avant le début de la menstruation elle peut s'élever à 400 unités-souris par litre.

Sur un cycle total de 30 jours, l'élimination urinaire est d'environ 1.500 unités-souris (Frank). Le mode de cette élimination est sujet à d'extrêmes variations et Siebke a particulièrement insisté sur l'extrême variabilité de l'élimination physiologique normale. Ces quelques chiffres qui se rapportent aux observations de Siebke et que pour simplifier nous avons arbitrairement rapportés à un cycle théorique de 28 jours, précisent cette notion de variation considérable dans le mode d'élimination urinaire normale de la folliculine.

Jour qui succède au début de la menstruation précédente	Ordre de grandeur maxima de folliculine en unité-Souris Souris par litre
9 ^e	110
du 6 ^e au 20 ^e	70 à 110
15 ^e	180
9 ^e	80
du 12 ^e au 27 ^e	60 et 80
du 15 ^e au 21 ^e	100 et 120
du 9 ^e au 18 ^e	80 et 50
18 ^e	120

A cette élimination urinaire, il faut ajouter l'élimination par les selles et qui reste inférieure à l'élimination urinaire

(Siebke) et l'élimination par le sang menstruel qui est plus chargé en folliculine que le sang de la période pré-menstruelle (Frank).

La quantité totale de folliculine éliminée au cours du cycle génital reste voisine de 2.000 à 2.500 unités-souris.

Si l'on veut avoir une idée relativement précise de l'élimination de la folliculine chez la femme, on est obligé de faire des extractions et des dosages répétés tous les 3 jours et poursuivis sur une durée d'au moins un mois. Les résultats peuvent varier dans des proportions importantes suivant la technique utilisée pour pratiquer l'extraction de la folliculine ; en particulier si on ne pratique pas d'hydrolyse acide des urines, les quantités de folliculine trouvées sont beaucoup plus faibles que celles qui sont réellement excrétées. Une partie de la folliculine passe dans l'urine sous une forme qui n'est pas éthéro-soluble.

LA LUTÉINE. — En novembre 1934, Løwe a signalé la présence de la lutéine dans l'urine de femme. Il a pu faire apparaître la dentelle utérine chez la lapine impubère après injection d'un extrait de 20 litres d'urine prélevée dans la période pré-menstruelle. Løwe n'a donné aucune signification biologique ou chimique à cette élimination hormonale.

ANDROSTÉRONE. — Løwe, en 1927, a pu constater la présence dans l'urine d'hormone et déterminer son action par le développement artificiel des vésicules séminales chez le rat.

Simultanément Funk faisait des observations analogues et démontrait l'activité de ces extraits en provoquant le développement de la crête chez le chapon.

C'est Løwe qui a signalé la présence d'androstérone dans l'urine de femme.

En 1934, Siebke a précisé cette étude et il a montré la

constance relative de cette élimination, l'injection d'un extrait d'environ 500 cm³ d'urine étant susceptible de provoquer un accroissement d'au moins 20 % de la surface de la crête. Il ne semble pas exister de cycle d'élimination périodique relié au cycle génital.

MITOSINES. — L'étude du cycle d'élimination normale de mitosines dans l'urine a été particulièrement faite par Moricard et Vila qui ont montré l'existence de deux maxima dans l'élimination urinaire de mitosine chez la femme normale :

- un survient aux environs du 16^e jour qui succède au début de la menstruation ;
- un coïncide avec la période de la menstruation.

L'injection de 100 cm³ d'urine extraite par précipitation alcoolique fractionnée provoque un effet de développement folliculaire sans lutéinisation secondaire.

En 1933, Kurzrok, Kirrkman et Creetman ont signalé l'effet de développement folliculaire provoqué par l'injection de l'extrait de 60 cm³ d'urine prélevé du 11^e au 14^e jour de la menstruation précédente sans faire l'étude complète du cycle d'élimination chez la femme normale.

En 1932, Funk, sans se préoccuper du cycle périodique d'élimination, a signalé la nécessité d'injecter l'extrait à des doses correspondant à environ 200 cm³ d'urine pour obtenir un développement du tractus génital de la rate femelle impubère. En 1933, Katzmman et Doisy ont fait des observations analogues.

Il existe une élimination cyclique de mitosine dans l'urine de femme normale. Un maximum existe au milieu de l'intermenstruum, un autre dans la période de la menstruation (Moricard et Vila).

XII

Hormonémie et hormonurie en dehors de la période d'activité génitale chez l'enfant et à la ménopause.

Les données relatives aux éliminations hormonales dans l'enfance sont encore assez imprécises. On sait que chez le nourrisson il peut exister une crise génitale. Philipp a signalé la présence de la folliculine dans l'urine du nouveau-né et Joseph la présence de mitosine. Ces éliminations hormonales disparaissent à partir du 6^e ou 8^e jour. Avant la puberté il est démontré que les quantités d'hormones ovariennes ou hypophysaires trouvées dans l'urine restent relativement faibles. L'étude de l'hormonémie ne semble pas avoir entraîné de recherches systématiques. Dans l'urine la folliculine est peu abondante et il faut injecter l'extrait de 100 à 200 cm³ d'urine à la souris pour provoquer la kératinisation vaginale. Les mitosines sont présentes.

Katzmann et Doisy, utilisant la précipitation benzoïque, ont pu provoquer le développement de l'ovaire de souris impubère avec des doses d'urines de plus en plus faibles au fur et à mesure qu'on se rapproche de la puberté. A 4 ans il faut injecter l'extrait de 500 cm³ d'urine, à 9 ans l'extrait de 250 cm³ est suffisant et à 12 ans 1/2 avec des doses environ 100 à 150 cm³ on peut provoquer le développement ovarien.

Dans les travaux de Katzmann et Doisy l'effet ovarien

provoqué par l'injection d'extrait d'urine n'est généralement pas précisé. Ces auteurs utilisent comme critère l'ouverture du vagin et la kératinisation vaginale secondaire au développement ovarien. L'utilisation de ce critère évite de sacrifier les animaux ; de plus il est relativement rigoureux puisque les extraits injectés sont dépourvus de folliculine.

Ménopause.

L'équilibre hormonal de la ménopause a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux dont les résultats sont assez contradictoires.

FOLLICULINÉMIE. FOLLICULINURIE. — Frank, dans ses premières recherches, a été amené à admettre que la folliculine disparaît du sang et de l'urine après castration.

Zondek, en 1930, voit trois stades dans l'installation de ces phénomènes :

- 1^o polyhormonal, qui s'accompagnerait d'une augmentation de l'élimination de la folliculine et précéderait la ménopause ;
- 2^o il y aurait disparition de cette élimination ;
- 3^o il y aurait augmentation d'élimination d'hormones antéhypophysaires.

Il suffit de lire les publications de Zondek pour constater qu'il n'y a aucun fait précis qui montre l'existence de cette hyperélimination folliculinique et sa division est strictement hypothétique.

Laroche, Simonnet et Huet ont montré qu'après la castration il peut y avoir persistance de l'élimination de la folliculine dans l'urine et à des doses qui ne sont pas négligeables et qui peuvent être de l'ordre de 200 unités-souris par litre. Cependant on peut admettre avec Frank et la plupart des auteurs qu'après ovariectomie bilatérale, il y a

disparition de l'élimination cyclique de la folliculine et disparition presque totale dans la folliculine de l'urine, dont le taux est généralement inférieur à 30 unités-souris par litre.

MITOSINÉMIE et MITOSINURIE. — Aschheim, par ses observations sur les éliminations des hormones dites anté-hypophysaires dans l'urine de femme enceinte, a été conduit à observer les effets de développement folliculaire que provoquerait l'injection de 2 cm³ 5 d'urine de certaines femmes ménopausiques. Ces observations ont été reprises par Zondek qui a particulièrement déterminé la rapidité de l'augmentation de l'élimination d'hormone antihypophysaires de l'urine de femme castrée, l'augmentation de l'élimination urinaire survenant environ 2 à 4 semaines après l'ablation des ovaires.

De 1932 à 1934, un nombre considérable d'études ont été publiées sur ce point.

Malgré ces multiples études, une extrême confusion règne sur la nature exacte et précise des substances rencontrées dans l'urine. Ceci tient au fait que les critères utilisés ne sont pas identiques. On utilise tantôt la souris, tantôt le rat et les quantités d'extraits injectés restent assez faibles et d'environ 50 cm³.

En 1934, Fiessinger et Moricard ont fait l'étude comparative de l'extraction benzoïque de Funk et de la précipitation alcoolique fractionnée. Cette deuxième méthode semble donner des résultats de précipitation qui sont plus réguliers quand on expérimente des urines de femmes ménopausiques, alors qu'avec les urines de femmes enceintes la précipitation benzoïque est nettement supérieure. Fiessinger et Moricard ont précisé la fréquence relative des effets de lutéinisation obtenue par l'injection d'extrait correspondant à 100 cm³ d'urines de femme ménopausée, ce qui oblige à modifier les conclusions admises par beau-

coup d'auteurs, à savoir qu'il existe à l'état pur des urines de femmes ménopausiques une substance hormonale agissant seulement sur le développement folliculaire. Katzmann, Doisy et Frank ont confirmé les observations de Fiessinger et Moricard.

En 1935, Oesterreicher a signalé l'existence d'une certaine périodicité de l'élimination urinaire de mitosine chez la femme ménopausique.

Aucune recherche ne semble avoir été faite sur l'élimination de l'androstérone au cours de la ménopause, ni sur l'élimination de la lutéine.

Si on essaye de résumer les principales observations faites sur les équilibres hormonaux de la ménopause et sur les éliminations hormonales, on peut admettre que l'ovariectomie bilatérale est rapidement suivie d'une disparition du cycle de la folliculine et une élévation de la quantité de mitosine circulant dans le sang.

Il y a disparition de la folliculinurie et dans près de 70 % des cas, en un mois environ, il y a élévation de la quantité de mitosine présente dans l'urine.

Si on injecte des quantités d'urines suffisantes, on peut obtenir inconstamment des effets de lutéinisation.

L'élimination urinaire peut subir des variations, il est possible qu'il existe un cycle d'élimination.

Dans la ménopause spontanée et dans la ménopause radiothérapique le problème est très complexe. L'accroissement périodique du taux de la folliculinurie ne disparaît pas lors de la disparition de la menstruation. On peut pendant quelques mois trouver de la folliculine dans l'urine chez une femme ménopausée et qui n'est plus réglée.

L'élimination de la folliculine peut rester à un taux voisin de 50-100 unités-souris par litre. Cependant en règle générale, la folliculine paraît restée inférieure à 50 unités-souris par litre.

L'augmentation d'élimination de mitosine est assez constante dans 50 % des cas et on peut obtenir un effet de développement ovarien pour des doses correspondant à environ 15 cm³ d'urine pour des doses d'environ 100 cm³ d'urine.

Cet effet de développement ovarien est provoqué dans environ 90 % des cas.

Interprétation des éliminations hormonales de la ménopause.

Il est très important de préciser la signification exacte de la ménopause.

Par ménopause naturelle, on entend la disparition de la menstruation chez la femme au voisinage de la cinquantaine.

Par ménopause chirurgicale, on entend parfois la disparition de la menstruation secondaire à l'ovariectomie ; c'est plus exactement l'anovarie. On entend parfois la disparition de la menstruation secondaire à l'hystérectomie sans ovariectomie et cette notion est en particulier admise par Frank.

Par ménopause radiothérapique, on entend la disparition de la menstruation secondaire à l'action des rayons X sur l'appareil génital.

Ces différents états qui sont dénommés sous le terme de ménopause sont en réalité extrêmement différents. Nous essayerons d'abord de préciser la signification de l'hormonémie et homonurie après ovariectomie bilatérale, c'est-à-dire dans l'anovarie.

Dans ces conditions, il y a habituellement une disparition du cycle folliculinique sanguin et disparition de l'élimination cyclique de la folliculine. Dans l'urine il y a augmentation habituelle de l'élimination de mitosine. On peut

provoquer le développement folliculaire avec des doses de l'ordre de 15 cm³ d'urine ou même la lutéinisation ovarienne à des doses de 100 cm³. Il n'y a pas là un mode d'élimination constante et, de plus, les techniques biochimiques d'extractions hormonales semblent donner des résultats assez différents dans les effets provoqués par les injections des complexes hormonaux obtenus. Les observations faites par Moricard dans le service du Professeur Fiessinger et à la clinique gynécologique avec Vila ont précisé le mode d'élimination de mitosine à la ménopause et chez la femme normale. Il semble acquis qu'il y ait habituellement augmentation d'élimination de mitosine dans l'urine de femme ovariectomisées. La nature exacte des effets obtenus reste cependant à préciser.

Sans faire de ce test un critère formel, Moricard a pu préciser que la disparition du cycle d'élimination de la folliculine associée à une augmentation de la quantité de mitosine présente dans l'urine et en particulier s'il y a lutéinisation ovarienne à la dose de 100 cm³ d'urine, peut permettre de présumer d'un état d'anovarie.

La disparition de la menstruation secondaire à l'hystérectomie avec conservation des ovaires a été surtout étudiée par Frank qui a précisé que l'absence de l'utérus avec conservation des ovaires s'accompagnait de la persistance du cycle folliculinique dans le sang. Il n'y a pas d'augmentation de l'élimination urinaire.

La ménopause spontanée est un tableau extrêmement complexe dont les déséquilibres endocriniens sont inconnus si on ne se contente pas des interprétations strictement spéculatives dont la ménopause spontanée a fait l'objet. La notion des déséquilibres endocriniens, thyroïdiens, surrénaliens, existent peut-être mais restent à démontrer du point de vue biologique.

Les équilibres hormonaux de la ménopause naturelle montrent habituellement un état analogue à celui de l'ano-

varie mais dans la ménopause spontanée l'installation des équilibres hormonaux de cet état sont beaucoup plus tardifs que dans la ménopause chirurgicale. Il semble qu'il y ait une relation entre la disparition totale de la fonction ovarienne et l'augmentation de mitosine dans les urines. On doit d'ailleurs remarquer combien l'interprétation de ces éliminations hormonales est complexe et chez deux malades ayant subi une thyroïdectomie partielle et suivie dans le service de M. le Professeur Fiessinger, Moricard a pu observer une augmentation de l'élimination de mitosine.

Du point de vue de la fonction ovarienne, la notion qui est fondamentale, c'est que la disparition de la menstruation n'est pas synonyme de disparition de la sécrétion endocrinienne de l'ovaire.

Une série de notions admises pour un temps sont actuellement démontrées inexactes.

La quantité d'hormone éliminée dans les urines ne mesure pas l'activité d'une glande endocrine. Une même hormone peut avoir des origines très diverses et la présence d'une hormone ne peut pas servir de critère absolu de l'existence de la fonction d'une glande endocrine. Une notion est absolument fondamentale : la mesure de l'hormonurie n'a jamais apporté une mesure de l'activité sécrétoire d'un parenchyme endocrinien.

XIII

L'équilibre hormonal de la gestation.

L'interprétation des équilibres hormonaux de la gestation pose des problèmes extrêmement complexes et qui sont loin d'être résolus, certains mêmes n'ont pas encore été abordés.

Moricard a fait remarquer que dans les interprétations successives des équilibres hormonaux de la gestation on avait négligé d'analyser les relations qui peuvent unir les hormones sexuelles et le développement de l'embryon. On a étudié les équilibres hormonaux maternels en admettant que ce sont les glandes endocrines de la mère qui les déterminent. Les hormones circulant dans l'organisme maternel ont au contraire une origine fœtale et l'on doit déterminer les réactions de l'organisme maternel vis-à-vis de ces corps chimiques d'origine embryonnaire. Les circonstances qui ont conduit à la découverte des équilibres hormonaux de la gestation ont obligé à négliger la présence du fœtus dans l'organisme d'une femme enceinte. Par les circonstances mêmes de leurs découvertes, Aschheim et Zondek se trouvaient obligés d'attribuer aux hormones circulant dans le sang ou éliminées dans les urines de femmes enceintes une origine maternelle.

Les équilibres hormonaux de la grossesse normale.

ORIGINE PLACENTAIRE DES HORMONES DITES ANTÉHYPOPHYSAIRES ET DITES OVARIENNES TROUVÉES DANS L'URINE DE FEMME ENCEINTE.

En 1925-1926, Aschheim et Zondek implantent du tissu antéhypophysaire à des souris impubères et Aschheim démontre qu'il y a eu développement folliculaire et formation du corps jaune.

En 1926, par ses recherches antérieures sur la décidua, Aschheim est conduit à étudier les implantations de décidua, puis de placenta à la souris impubère, et il constate que ces implantations ont une action analogue à celle des implantations antéhypophysaires.

En 1927, Aschheim et Zondek signalent que l'injection d'urine de femme enceinte a une action analogue à celle des implantations antéhypophysaires.

En 1927, le fait de découvrir le passage d'hormone dans les urines, de caractériser la présence de substances douées des activités de la folliculine ou de l'hormone antéhypophysaire était une révolution qui bouleversait la physiologie hormonale. L'hormone, après avoir agi, n'était pas détruite puisqu'elle passait dans les urines et la conservation de cette activité conduisait très naturellement à admettre l'identité entre ces hormones urinaires et l'hormone antéhypophysaire ou ovarienne. De plus on savait qu'au cours de la gestation chez la femme l'hypophyse subissait des modifications importantes. Le corps jaune persiste normalement durant toute la gestation, il est plus volumineux. L'hypophyse devait hypersécréter l'hormone active sur l'ovaire, ce qui semblait rendre compte de la lutéinisation ovarienne persistante et de l'hyperélimination hormonale antéhypophysaire au cours de la grossesse. La

folliculine présente suivrait le développement de l'utérus.

Cette interprétation a été défendue par Aschheim dans son livre sur le diagnostic de la grossesse en 1933, elle était également admise par Zondek qui a exprimé une conception analogue en 1931.

Dès 1929, une série de faits allaient fortement ébranler la conception d'Aschheim et de Zondek sur les équilibres hormonaux de la gestation.

Amati, Waldstein, De Snow démontraient que malgré l'ablation de l'ovaire, il y a persistance de l'élimination massive de la folliculine au cours de la gestation chez la femme.

Philipp démontrait, chose inattendue, que l'antéhypophyse de femme enceinte était inactive chez la souris impubère.

L'antéhypophyse que l'on admettait sécréter l'hormone trouvée dans l'urine n'en contenait pas lorsqu'elle était implantée.

Les observations d'Amati et de Philipp allaient ramener à une conception différente et conduisaient à donner une origine placentaire aux hormones dites antéhypophysaires ou folliculaire et trouvées dans l'urine de femme enceinte. Cette hypothèse ramenait à des conceptions déjà anciennes. Halban, dès 1900, avait fait du placenta une glande endocrine. En 1910 FELLNER y avait montré que ses extraits lipoidiques faisaient développer l'utérus, ce qui est la propriété de la folliculine. Reprendre cette notion, c'était donner une très grande importance aux observations de Higose, de Murata, de Adachi qui avaient démontré que les extraits placentaires aqueux étaient susceptibles de former des corps jaunes dans l'ovaire de lapine adulte et ils avaient même démontré la présence de substances analogues dans un chorio-épithéliome et admis que l'hormone active sur la formation du corps jaune avait pour origine les cellules de Langhans.

La notion d'une fonction endocrinienne placentaire était secondairement admise par Aschheim et par Zondek.

DE L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES HORMONES TROUVÉES DANS L'URINE DE FEMME ENCEINTE.

Qu'elle pouvait bien être la fonction de ces hormones analogues aux hormones antéhypophysaires et aux hormones ovariennes mais dont l'origine se trouvait être placentaire.

En 1933, Edouard Martin, Schiller avaient signalé que l'administration de folliculine chez les prématurés améliorait leur développement. Aschheim signale que Kohn, de Prague, a admis l'existence d'une relation entre la folliculine et le développement fœtal, mais comme le fait remarquer Aschheim, aucune expérience faite sur l'animal n'a encore démontré l'existence d'une telle relation.

Pour l'hormone gonadotrope, quelle est sa fonction, quelle est la signification de son augmentation dans l'organisme de la femme enceinte ? C'est encore absolument incompréhensible.

Les équilibres hormonaux de la grossesse anormale.

L'activité hormonale de l'urine est fonction de la persistance de la vitalité des villosités placentaires.

Dans le sang, Frank a insisté sur la chute de la folliculinémie qui s'est montrée constante lors de la mort du fœtus. C'est surtout l'étude des urines qui a été faite et Aschheim a montré que dans 11 cas la lutéinisation de l'ovaire de souris impubère n'était plus provoquée par l'injection de 2 cm³ d'urine.

Dans 5 cas, on n'a eu aucun effet et dans 6 on a obtenu seulement un effet de développement folliculaire.

Contrairement à ces résultats, dans 2 cas on a obtenu

la lutéinisation de l'ovaire de souris impubère, le fœtus paraissant mort depuis 3 jours ou depuis 8 jours.

Brindeau et Hinglais ont repris ces études sur la lapine et sur 17 observations donnent des chiffres compris entre 50 et 700 unités lapins.

De multiples observations ont précisé la diminution du taux de mitosine contenu dans les urines lors de la mort de l'œuf.

En 1934, Proust, Parat et Palmer ont précisé quels étaient les éléments nécessaires à la persistance de cette élimination hormonale et l'étude comparative de pièces opératoires de grossesse extra-utérine et de titrages pratiqués sur la lapine les ont conduit à conclure que la présence des cellules de Langhans était une cause nécessaire à cette élimination hormonale.

Gorecki, dans sa thèse, a réuni l'ensemble de ces observations de grossesses extra-utérines et a fait la bibliographie des observations similaires où il y a une étude de l'élimination hormonale de mitosine et la possibilité de provoquer la lutéinisation ovarienne n'est observée que s'il y a persistance des cellules de Langhans, le syncitium étant par lui-même insuffisant à maintenir cette élimination urinaire.

Môle et chorio épithéliome.

En 1927, Adachi et Murata ont montré que l'extrait de tissu d'une métastase pulmonaire, d'un chorio-épithéliome, était susceptible de provoquer la lutéinisation de l'ovaire de lapin et ils ont été amenés à penser que les cellules de Langhans devaient produire une hormone capable de provoquer la lutéinisation de l'ovaire.

En 1928, Aschheim a montré l'augmentation de l'élévation hormonale antéhypophysaire dans les urines au cours de l'évolution d'un môle hydatiforme, puis, en 1930,

Zondek a précisé l'augmentation de l'élimination urinaire au cours de l'évolution d'un chorioépithéliome du testicule.

Ces tumeurs d'origine embryonnaire développée chez des enfants ont pu donner des réactions analysées dans une littérature considérable. On peut résumer très brièvement les quelques faits fondamentaux qui s'y rapportent.

Dans le sang, Brindeau et Hinglais, sur 6 cas de môle, ont trouvé dans le sang de 20.000 à 100.000 unités-lapin d'hormone gonadotrope.

Dans l'urine, les chiffres trouvés par Aschheim et Zondek sont beaucoup plus élevés. Ehrhardt a trouvé jusqu'à 260.000 et 580.000 unités-souris par litre. Cette élimination hormonale n'est d'ailleurs pas absolument constante, elle peut même faire défaut et ceci semble tenir aux conditions de développement de la tumeur qui peut se trouver en quelque sorte isolée de l'organe par un tissu fibreux ou conjonctif (Philipp).

XIV

Signification de l'hormonémie et de l'hormonurie chez la femme.

Tout le problème actuel des éliminations hormonales est de déterminer leur signification comme critère d'exploration de la fonction ovarienne. Les mesures quantitatives et qualitatives de l'hormonémie et de l'hormonurie chez la femme normale sont aujourd'hui assez nombreuses pour que certains résultats quantitatifs puissent être considérés comme acquis. L'interprétation de ces résultats pose des problèmes multiples extrêmement complexes.

Depuis la découverte de la folliculinémie et de la folliculinurie par Frank et par Lœwe, nos conceptions sur la signification de l'hormonémie et de l'hormonurie ont profondément évolué.

La préparation à partir du sang d'un extrait capable de provoquer la kératinisation vaginale a été interprétée comme démontrant la présence de folliculine d'origine ovarienne. Lœwe trouvant une substance capable des mêmes effets dans l'urine en faisant une substance œstrogène sans en affirmer la nature folliculinique. Aschheim et Zondek assimilaient les substances œstrogènes trouvées dans l'urine de femme enceinte et les substances actives sur le développement folliculaire et la formation du corps jaune à l'hormone antéhypophysaire.

En 1928-1929, la plupart des auteurs ont tendance à

voir dans l'hormone un moyen de reconnaître l'existence de l'activité d'une glande endocrine. On cherche dans l'élimination urinaire une mesure de l'activité d'une glande endocrine ; c'est le sens même des recherches de Siebke qui pour déterminer les quantités de folliculine à utiliser en thérapeutique chez la femme étudie l'élimination totale de la folliculine.

Bientôt l'orientation devait se modifier. Deux groupes d'observations imprévisibles devaient obliger à de grandes réserves quant à la nature et à l'origine des substances trouvées dans l'urine.

Amati, Waldstein, de Snow montraient que dans l'urine de femme enceinte, la folliculinurie reste élevée malgré l'absence de l'ovaire, la plus grande partie de la folliculine trouvée dans l'urine de femme enceinte n'a sûrement pas une origine ovarienne.

Philipp montrait que le tissu hypophysaire de femme enceinte est inactif en implantation chez la souris impubère et il insistait sur la notion d'une origine placentaire de l'hormone dite antéhypophysaire trouvée dans l'urine par Aschheim et par Zondek.

Ces observations devaient fatalement conduire à faire discuter l'identité des hormones trouvées dans l'urine et celles sécrétées par les glandes endocrines.

De 1930 à 1934, on a d'abord démontré la multiplicité des folliculines urinaires (Doisy, Butenandt, Marrian, Girard).

En 1935, Doisy a démontré que la folliculine ovarienne est représentée par la dihydrofolliculine $C^{18}H^{24}O^2$ qui ne sembla pas avoir jamais été rencontrée dans les urines. On peut donc admettre qu'au cours de son élimination une hormone puisse être modifiée par le rein, notion sur laquelle Moricard a particulièrement insisté en 1933.

Pour les mitosines, le problème reste entier. Dès 1933 Moricard a admis la pluralité des corps chimiques urinaires

à activité dite antéhypophysaire et qu'il a dénommés mitosines. Evans a mis en évidence les différences dans les activités maxima des extraits antéhypophysaires et des extraits urinaires. Il est actuellement impossible de conclure sur les relations qui peuvent unir les mitosines urinaires et antéhypophysaires. Certains faits généralement négligés sont actuellement favorables à la notion que Moricard a émise de la pluralité des formes d'élimination urinaire des mitosines. Chez la femme normale il ne semble pas que l'on puisse trouver dans l'urine une substance apte à provoquer la lutéinisation (Moricard et Villa).

Chez la jument gravide le sérum peut provoquer le développement folliculaire et la lutéinisation alors que les substances présentes dans les urines provoqueraient seulement la menstruation folliculaire. Par rapport à ce que l'on sait de l'hormone mâle on peut conclure que l'hormone urinaire (androstérone) est moins active que l'hormone testiculaire (testostérone). Et c'est ainsi que Moricard admet qu'une hormone peut être plus ou moins dégradée lors de son élimination rénale.

On a été conduit à rechercher comment une hormone s'éliminait de l'organe et où elle pouvait être détruite. Frank a tout spécialement précisé ces différents points.

Que devient l'hormone après injection ?

Après 1/2 heure chez des lapins femelles qui ont reçu 2.000 unités-souris de folliculine, on trouve en circulation dans le sang seulement une unité-souris (Frank) dans 4 cm³ de sérum, et après 1 heure, elle a disparu.

Chez des animaux ayant reçu 3.000 unités-souris et tués 24 heures plus tard, des extraits faits sur la totalité de l'animal n'ont donné de résultats qu'avec le foie, et un extrait correspondant à la moitié du tissu hépatique.

Comment l'hormone est-elle éliminée ?

Chez le singe, après injections de 1.500 unités-souris on en retrouve environ le 1/5 dans l'urine.

Chez la femme recevant 5.000 unités-souris, le 9^e, le 15^e et le 26^e jour du cycle génital, on ne trouve pas de différences d'élimination.

La perméabilité du rein est-elle variable ?

Siebke l'avait admis, G. van S. Smith et O. W. Smith ont pensé, d'après leurs expériences, que l'hormone du corps jaune exagérerait l'élimination urinaire de la folliculine. Ces faits sont discutés et ne sont pas admis par Frank.

XV

L'exploration cytohormonale.

Nous entendons par exploration cytohormonale, la détermination des critères qui permettent de reconnaître sur les muqueuses génitales la présence et l'action de la folliculine et de la lutéine. L'examen de la vulve, du vagin et du col peut être fait par examen clinique. L'étude de la muqueuse cervicale et de la muqueuse utérine nécessitent un prélèvement biopsique.

Dans ce chapitre, nous donnerons les caractères cytologiques qui peuvent servir à démontrer que le tractus génital subit l'action de la folliculine ou subit l'action normale de l'association folliculino-lutéinique.

Les essais négatifs poursuivis par Stockard et Papanicolaou dans l'étude du frottis vaginal chez la femme (1), ont fait relativement négliger cette méthode qui, appliquée à l'étude de la muqueuse utérine, a permis à Moricard d'apporter des critères précis d'absence d'action folliculinique, des critères de la présence d'action folliculinique, et des critères de la présence d'une action folliculino-lutéinique normale.

Ces critères biologiques n'ont de signification que s'ils sont présents, leur absence n'implique pas fatalement la disparition de l'action hormonale, la sécrétion hormonale

(1) Cette étude a été récemment reprise par Salmon sur la femme castrée.

pouvant exister, mais le tissu utérin pouvant se trouver dans des conditions telles que sa réceptivité hormonale soit anormale. Il n'y a pas à étudier actuellement l'action isolée de la lutéine ; si celle-ci est possible du point de vue pathologique, elle semble devoir être exceptionnelle dans les conditions cliniques de dysfonction de l'ovaire. En pratique, quand l'utérus subit l'action de la lutéine, la folliculine est constamment présente. Il est actuellement impossible de déterminer avec précision quels sont les effets utérins secondaires à des troubles de bi-réceptivité hormonale conditionnelle, c'est-à-dire les lésions qui sont déterminées par une action relative anormale de la folliculine et de la lutéine, ce qui peut conditionner des états polypoïdes sur la muqueuse utérine de lapine (Moricard).

Le déficit folliculo-lutéinique.

Cet état est réalisé par l'ovariectomie bilatérale.

LE COL. LA MUQUEUSE CERVICALE.

Il y a diminution d'épaisseur de la muqueuse qui est formée par 6 à 8 assises de cellules, la base ne présente pas de signe d'activité et les mitoses font généralement défaut. Le glycogène est relativement moins abondant que dans la muqueuse normale.

LES GLANDES CERVICALES.

Elles ne sont pas le siège d'activité sécrétoire importante. Les glandes cervicales s'atrophient, le noyau reste basal, le cytoplasme est haut, on trouve une zone de Golgi. Le cytoplasme se colore très faiblement par le carmin et il ne semble pas contenir de glycogène.

LA MUQUEUSE UTÉRINE DU CORPS.

Les tubes glandulaires sont profondément modifiés, ils sont beaucoup plus courts et sont sinueux, les modifications les plus caractérisées portent sur l'épithélium glandulaire et sur le chorion.

LA RÉGRESSION DE L'ÉPITHÉLIUM GLANDULAIRE.

Le noyau des cellules est irrégulier de forme et de volume. La coupe transversale d'un tube glandulaire montre que les noyaux ont perdu leur ordination régulière. Le

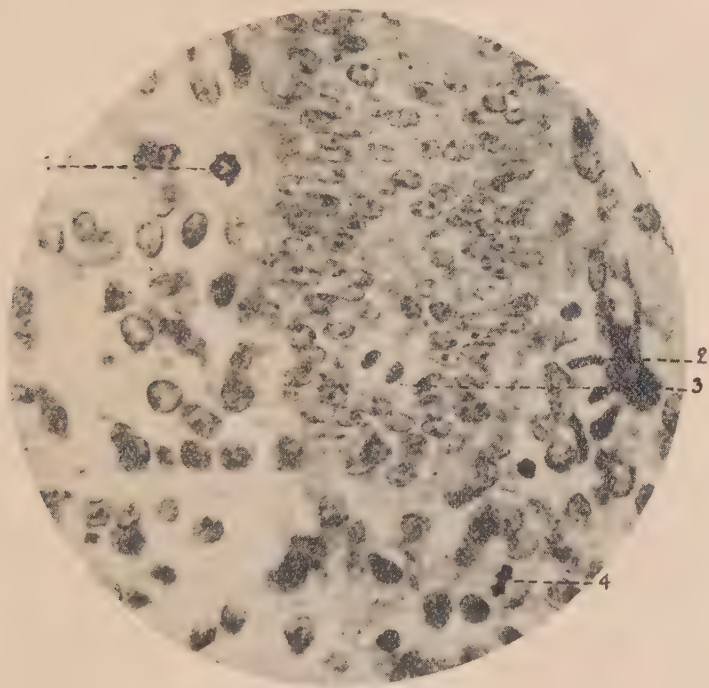


FIG. 25. — *Prolifération de l'épithélium utérin et du chorion.*

1, 2 et 4. chorion (métaphase).
3. épithélium (anaphase).

noyau se trouve tantôt au pôle apical de la cellule, tantôt au pôle basal des cellules épithéliales et cette position indifférente des noyaux donne un aspect très irrégulier à l'épithélium bordant le tube glandulaire. Il semble que l'on puisse observer des amitoses et souvent les noyaux peuvent former des files qui s'orientent perpendiculairement à l'axe du tube. Nous avons pu exceptionnellement rencontrer des mitoses.

L'épithélium est dégénératif, un grand nombre de cellules a un cytoplasme fortement acidophile et ces cellules à noyau pycnotique tendent à tomber dans la lumière du tube glandulaire. Il n'y a pas de signe d'activité sécrétoire.

Le chorion. — Le chorion est très modifié et formé par des éléments conjonctifs denses. La densité de ces éléments est apparemment élevée du fait de la disparition du liquide d'œdème qui distend normalement les espaces intercellulaires. Le chorion est très peu vascularisé.

En résumé, les critères d'absence de folliculine et de lutéine sont l'atrophie du tube glandulaire avec dégénérescence de l'épithélium et disparition du liquide qui normalement distend les espaces intercellulaires.

Critère cytologique des actions hormonales.

Ces états peuvent être caractérisés par l'étude comparative des modifications subies par la muqueuse utérine au cours du cycle génital normal et par les modifications obtenues artificiellement au moyen des hormones ovariennes sur le tractus génital de femmes castrées.

CRITÈRE DE L'ACTION FOLLICULINIQUE.

Elle est conditionnée normalement par la période du développement folliculaire que termine le déclenchement

de la méiose. Elle peut être reproduite par injection d'environ 30 mgr. de benzoate de dihydro-folliculine.

La muqueuse du col. — La muqueuse cervicale subit une hyperplasie marquée. Les mitoses sont surtout nombreuses dans la région de la basale de l'épithélium qui devient plus haut et est formé par la surcharge glycogénique de la muqueuse cervicale redevenue normale.

Les glandes cervicales subissent un développement marqué. La prolifération reste discrète mais l'activité sécrétoire est très insensée de ces éléments glandulaires, qui deviennent très fortement mucicarminophiles. Le vacuome est plus important.

Cet état de développement correspond à une sécrétion intense des glandes cervicales, ce qui est cliniquement perçu par l'apparition du mucus au niveau de l'orifice du col. Séguy a signalé du point de vue clinique l'existence de cette sécrétion cervicale qu'il a démontré être un élément important dans la fécondation, mais il en a fait, à tort, un critère d'ovulation. Moricard a démontré que cette sécrétion cervicale était un critère de l'action folliculinique.

La muqueuse du corps. — Les tubes glandulaires qui constituent la muqueuse utérine ont un aspect caractéristique, leur grand axe est relativement rectiligne, mais cependant le tube glandulaire forme une hélice dont la spire est très lâche et dans sa partie profonde le tube prend très généralement une direction oblique, parfois il se bifurque.

L'épithélium glandulaire a un aspect caractéristique, les cellules sont hautes, cylindriques, le noyau y est généralement situé dans la partie moyenne du corps cellulaire. Ce noyau est très généralement allongé suivant le grand axe de la cellule, les mitoses sont très fréquentes et on peut en compter plusieurs sur une même section transversale d'un tube glandulaire.

La zone de Golgi est régulièrement située entre le noyau et le pôle apical de la cellule, la zone de Golgi est condensée et par l'imprégnation suivant la technique de Da Fano la zone apparaît formée par des grains réunis par un réticulum. Sur les coupes tangentielles à la paroi du tube glandulaire, on a un aspect en mosaïque dont chaque élément est formé par une zone de Golgi compacte et relativement homogène (voir fig. 17).

La coloration par le mucicarmin ne permet pas de colorer le corps cellulaire, mais peut permettre de colorer des produits d'élaboration et qui se trouvent en abondance relativement faible dans la lumière de quelques tubes.

La recherche du glycogène par la méthode du carmin de Best ne nous a pas permis, dans un cas que nous avons étudié, de caractériser la présence de grains mucicarminophiles dans l'épithélium glandulaire. Il y a là un point de détail dont l'analyse peut être particulièrement importante.

Le tissu conjonctif. — Le chorion est le siège d'un œdème extrêmement intense, surtout dans la partie superficielle de la muqueuse. On trouve peu d'éléments fibroblastiques et dans la partie superficielle les éléments du chorion sont formés par des cellules volumineuses arrondies et à cytoplasme assez abondant. Ces cellules sont le siège d'une prolifération intense. Ces éléments ont une zone de Golgi relativement volumineuse et formée par un amas de grains qui sont accolés au noyau, et cet amas a un diamètre qui reste légèrement inférieur à celui du noyau. La partie profonde du chorion qui est au contact du muscle utérin, conserve une organisation fibroblastique beaucoup plus dense et l'œdème y est beaucoup moins marqué. La zone de Golgi y est plus étroite et située à une des extrémités du noyau qui est généralement fusiforme.

La paroi du tube glandulaire a une armature conjonctive

dont la constitution paraît importante à étudier. Le bord du tube glandulaire est limité par une couche fibroblastique. Ce bord est relativement rectiligne ou est largement festonné.

En certains points, la bordure conjonctive tend à devenir irrégulière, mais ne déforme pas la paroi du tube glandulaire. A ce niveau, on peut trouver les cellules épithéliales qui peuvent être plus hautes.

Ce qui est caractéristique de l'état de développement folliculinique, c'est le bord relativement régulier et rectiligne de la lame conjonctive qui double les tubes glandulaires.

En résumé, les critères d'une action folliculinique sont l'apparition de signes sécrétoires sur la muqueuse cervicale et tubaire, surtout s'il existe un état de développement caractéristique de la muqueuse du corps. Il y a prolifération de l'épithélium glandulaire, les noyaux sont ovalaires et restent dans la partie moyenne du corps cellulaire. Dans le cytoplasme, il existe une zone de Golgi condensée, le rôle apical du cytoplasme n'est pas mucicarminophile, la gaine conjonctive des tubes glandulaires reste relativement rectiligne. Les tubes glandulaires ont une forme hélicine, leur paroi n'est pas déformée, le chorion est œdémateux.

CRITÈRE DE L'ACTION FOLLICO-LUTÉINIQUE.

Elle est conditionnée normalement par l'action du corps jaune actif en période prémenstruelle, elle peut être réalisée artificiellement chez la femme castrée par l'injection de 30 mgr. de benzoate de folliculine et de 30 mgr. de lutéine.

Les modifications du col sont d'étude complexe et il n'existe pas, semble-t-il, de critères cervicaux permettant de décélérer la présence de l'action lutéinique dont l'effet apparent peut être conditionné par l'action folliculinique associée.

Les modifications de la muqueuse utérine peuvent être caractérisées par les modifications de l'aspect général du tube glandulaire qui perd son aspect régulier, et il existe des modifications marquées de la lumière des tubes glandulaires surtout dans leur partie superficielle.

L'épithélium glandulaire a un aspect caractéristique les cellules sont beaucoup plus hautes, leur pôle apical est formé par une languette qui saille de la lumière du tube glandulaire. Cette languette est constituée par le matériel élaboré par la cellule, et sa limite bordante est souvent de structure aréolaire. Dans la cavité du tube glandulaire on trouve en quantité variable des substances sécrétées par ces cellules. Le noyau des cellules de l'épithélium glandulaire est très généralement basal, le noyau a une forme assez généralement arrondie. La zone de Golgi est modifiée, elle s'est élargie et elle est formée par des grains qui montent de la zone de Golgi vers le pôle apical de la cellule.

L'étude cytochimique montre que la bordure de ces éléments se colore par le mucicarmin, et a les réactions apparentes du mucus; tandis que le corps cellulaire reste incolore, le produit sécrété dans la lumière glandulaire est généralement fortement coloré par le micicarmin.

La coloration par le carmin de Best montre une topographie très complexe des éléments qui représentent plus spécialement le glycogène. Ces grains se trouvent à la fois à la partie basale de la cellule, quelques grains peuvent être dispersés dans le cytoplasme, et le pôle apical de la cellule peut contenir des amas de grains colorés en rouge. Cette réaction est également donnée par des grains contenus dans le produit sécrété dans la lumière glandulaire. Il y a une différence nette des aspects obtenus par la coloration au mucicarmin et au carmin de Best : la coloration au mucicarmin est diffuse, celle donnée par le carmin de Best porte électivement sur quelques grains dispersés dans le corps du cytoplasme.

Ces transformations ne se retrouvent pas dans la partie la plus profonde du tube glandulaire dont les éléments peuvent être relativement modifiés et conservent l'aspect de cellule cylindrique à noyau généralement médian.

Les réactions du chorion sont très intenses. La partie

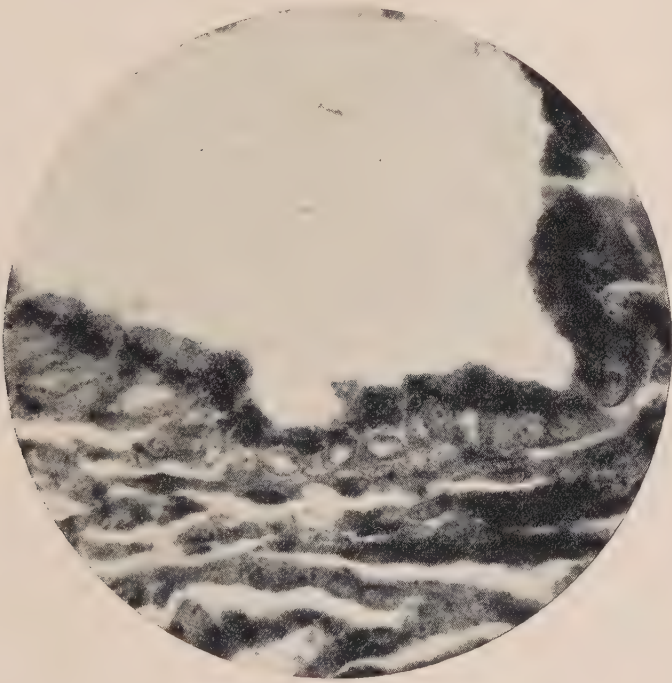


FIG. 26. — *Cytologie de l'épithélium utérin en état folliculino-lutéinique.*

Le pôle apical de la cellule est coloré par le mucicarmin ; au contact du noyau qui est basal, le vacuome est coloré en noir.

superficielle de la muqueuse, qui représente le chorion cytogène, est constituée par des cellules arrondies séparées par l'œdème interstitiel. Ces cellules ont une zone de Golgi relativement volumineuse et elles peuvent supporter quelques enclaves qui se colorent par le carmin de Best.

L'armature conjonctive du tube glandulaire est très modifiée, sa structure évidente par la coloration au van Gieson préside et la déformation de la paroi du tube glandulaire. Il y a formation « *d'épines conjonctives* » qui déforment la paroi du tube glandulaire et sur ces épines s'amassent les cellules de l'épithélium glandulaire. Ces épines sont surtout formées par des fibrilles de réticuline. *Cet ensemble donne au tube glandulaire un aspect festonné qui est en lui-même assez caractéristique* (voir fig. 26).

Les vaisseaux du chorion ont une zone conjonctive importante, surtout dans la partie profonde de la muqueuse.

En résumé, les critères d'activité folliculino-lutéinique sont : l'apparition de signes sécrétoires sur la muqueuse du corps, ce qui est caractérisé par la formation de la languette apicale, le pôle apical de la cellule devient mucicarminophile ; il y a dispersion du vacuome. Le noyau est basal, il existe des grains de glycogène dans le cytoplasme.

Il y a formation d'épines conjonctives, ce qui donne au tube glandulaire un aspect crénelé, dont l'ensemble est relativement caractéristique. Les réactions du chorion sont très importantes. L'œdème du chorion cytogène est très marqué, les éléments qui le constituent ont une zone de Golgi assez large.

La surcharge folliculinique.

Il semble qu'elle ait été réalisée par Kaufmann au moyen de l'injection d'environ un million d'unités-souris de benzoate de dihydro-folliculine. Il a ainsi obtenu un état d'hyperplasie kystique de la muqueuse utérine. Cet état n'a pas été l'objet d'une étude cytologique précise, et Kaufmann ne semble pas avoir vu qu'il avait réalisé un état pathologique classiquement décrit sous le vocable de dystrophie utérine (Lecène), et qui peut s'apparenter

également à un état de développement observé dans la métropathie hémorragique de Schroeder. La surcharge folliculinique de Kaufmann s'étant accompagnée d'aménorrhée, l'interprétation des effets provoqués est restée très partielle.

La surcharge lutéinique.

On peut admettre qu'elle se fait dans des conditions normales lors de la formation du corps jaune gestatif, ce qui entraîne la formation de la decidua à partir du chorion cytogène. Dans la surcharge lutéinique, on obtient une transformation déciduiforme du chorion cytogène.

Cet état a été réalisé, semble-t-il, artificiellement par Clauberg après injection d'environ 100 unités-lapins de lutéine (environ 100 mgr.). Il n'a pas été fait une étude cytologique de ces observations.

Les études expérimentales de Lœb sur la transformation déciduale, ont démontré que celle-ci était un critère parfait de la présence d'une action lutéinique. En tant que critère, l'effet de transformation déciduale est donc parfait, mais où le problème devient complexe, c'est de savoir quelles sont les conditions exactes de la production de ce phénomène.

Les études histopathologiques ont insisté sur la transformation déciduiforme comme critère d'un trouble de la fonction du corps jaune, mais dans ces conditions on n'a pas généralement apporté de critère précis de cette transformation déciduiforme.

Cette transformation est signalée dans l'observation princeps de Zondek sur les dysménorrhées hyperhormonales. Or, dans ces conditions, dans l'ovaire on a trouvé seulement un kyste folliculaire. Dans ces conditions, ou bien la caractérisation de la transformation déciduale est inexacte, ou bien le follicule kystique avait acquis une sécrétion de

lutéine. Quelles que soient ces hypothèses, l'interprétation de Zondek paraît peu vraisemblable.

La transformation déciduale est caractérisée par la formation d'une couche compacte de tout le chorion cytogène qui est formé par d'énormes cellules à cytoplasme clair et aréolaire à zone de Golgi énorme et qui possède de volumineuses enclaves glycogènes (voir fig. 16).

La transformation déciduiforme.

Elle est caractérisée par la formation de nodules plus ou moins étendus et ayant subi une transformation déciduale plus ou moins partielle, ce qui est caractérisé par la présence dans le chorion d'amas de cellules relativement volumineuses, dont la zone de Golgi est généralement assez large et qui ont des enclaves glycogènes plus ou moins abondantes. On retrouve ces amas de cellules colorés par le carmin de Best et disposés dans l'œdème du chorion. Il existe des stades entre les réactions déciduiformes et la transformation déciduale.

La réaction déciduiforme est très difficile à séparer de la réaction normale du chorion en période pré-menstruelle et subissant l'action normale de la lutéine. Champy admet cette transformation déciduiforme de la muqueuse pré-menstruelle comme normale. Schröder ne semble pas l'admettre. D'autre part, la transformation déciduiforme ne doit pas être confondue avec certaines transformations malpighiennes de l'épithélium utérin (Lacassagne).

Actuellement, l'observation expérimentale de Clauberg permet cependant de présumer que la transformation déciduiforme est un critère de surcharge lutéinique (1).

(1) Il est possible que la progestine conditionne un état sur la muqueuse utérine qui, subissant l'action d'une diastase, entraîne alors la transformation déciduale. Une telle hypothèse découle directement des conditions de formation du déciduome, par l'introduction d'un corps étranger dans l'utérus.

Réceptivité utérine.

Conditions de la réceptivité utérine.

Les bases de cette étude ont été posées par Moricard à partir de données expérimentales. L'analyse des conditions de la réceptivité est fondamentale pour interpréter les résultats de l'exploration cyto-hormonale. La réceptivité utérine peut subir des variations importantes qui font qu'à une même quantité d'hormones la réponse utérine peut ne pas être identique, ce qui revient à dire que pour une sécrétion folliculinique ovarienne normale de l'appareil génital, on peut constater un état pathologique. Pour apporter les arguments qui prouvent cette notion fondamentale, il est nécessaire de faire appel à l'ensemble des connaissances actuelles de l'hormonologie.

Notion des degrés de réceptivité.

Cette notion peut se traduire de la façon suivante dans des conditions identiques chez les animaux d'une même espèce, un même groupe de cellules réceptives à une même action hormonale ne répondant pas d'une façon constamment égale à cette même action hormonale. Chez le rat, plus la castration devient ancienne, plus la quantité de folliculine nécessaire à faire apparaître la kératinisation

vaginale devient élevée. Deux gammas de folliculine peuvent provoquer l'apparition de la kératinisation vaginale chez un rat récemment castré, une dizaine de gammas peuvent être nécessaires pour obtenir un résultat analogue chez des animaux anciennement castrés.

On peut observer que, du fait de l'ancienneté de la castration, la régression du tractus génital étant plus marquée, il faut une quantité plus considérable de folliculine pour obtenir ce résultat de kératinisation vaginale. Cette critique justifiée ne paraît pas très importante. On sait, en effet, que si l'on injecte de la folliculine à des rats castrés de même race et dans des conditions identiques d'élevage et de nutrition, il faut des doses de folliculine qui varient aisément du simple au double pour provoquer la kératinisation vaginale. Chez certains rats apparemment normaux une quantité de 6 gammas de folliculine peut être nécessaire alors qu'habituellement une dose de 2 gammas est très généralement suffisante.

D'autre part, on sait que l'injection continue de faibles doses de folliculine peut provoquer la kératinisation vaginale périodique (Del Castillo, Moricard). Ces observations précisent que le récepteur (tractus génital) qui subit l'action de la folliculine ne donne pas une réponse constamment identique vis-à-vis de la même action hormonale.

Cette notion acquise permet de préciser une deuxième notion qui, elle, est très vraisemblable, c'est la notion des variations relatives de la réceptivité, ce qui peut se traduire de la façon suivante : des groupes de cellules A, B, C sont réceptifs à l'action d'une hormone. La réceptivité relative de A, de B, de C, n'est pas toujours identique. Par exemple A peut être plus réceptif que B et B peut devenir ultérieurement plus réceptif que A.

Au cours de la vie, il semble que les différents récepteurs d'une même action hormonale ne conservent pas constam-

ment les mêmes degrés de réceptivité par rapport aux autres. Alors que chez la femme adulte, l'action de la folliculine est surtout marquée sur le tractus génital, chez la petite fille dans la période pré-pubère, l'injection de folliculine a un effet mammaire très marqué sur le développement de l'érectilité du mamelon, et cet effet est perçu bien avant l'existence d'une action portant sur le développement de la vulve ou du vagin (Moricard). Chez la femme adulte, malgré l'injection de doses 10 à 20 fois supérieures, on n'observe pas de tels effets sur le développement mammaire.

Ceci oblige à admettre qu'au cours de la vie, la réceptivité de l'épithélium mammaire et du mamelon passe par un maximum, dans la période pré-pubertaire.

A l'inverse, on pourrait concevoir que dans certains mécanismes du vieillissement il y ait localement une élévation de la réceptivité hormonale.

On peut admettre que dans la période pubertaire il y a une variation du degré de réceptivité relative du tissu mammaire et du tissu du tractus génital. Si on essaye de déterminer la réceptivité du sein et du tractus génital, on pourrait dire que la réceptivité de l'épithélium mammaire est plus grande que la réceptivité de l'épithélium du tractus génital.

A l'âge adulte, ces valeurs s'inverseraient et la réceptivité de l'épithélium du tractus génital deviendrait plus grande que la réceptivité de l'épithélium mammaire.

Ces notions sont d'ailleurs fort difficiles à analyser, mais la notion de degré de réceptivité n'en est pas moins des plus vraisemblables.

On peut admettre qu'un tissu possède des qualités qui lui sont propres et dont la nature exacte nous échappe, mais dont l'existence n'en est pas moins très probable, et les variations de ces qualités ont pour résultat global de modifier la réceptivité d'un même tissu vis-à-vis d'une même action hormonale.

***Preuve de l'existence de variations des qualités
qui conditionnent la réceptivité.***

Si les propriétés biochimiques qui conditionnent la réceptivité cellulaire vis-à-vis d'une action hormonale nous sont inconnues, il est cependant possible d'agir sur ces qualités. L'étude des actions relatives de la folliculine et de la lutéine nous a permis de préciser la notion de bi-réceptivité conditionnelle.

Les troubles de la biréceptivité conditionnelle.

Si la folliculine est en quantité insuffisante, la lutéine est apparemment inactive.

Si la folliculine est en quantité trop élevée, la lutéine est apparemment inactive.

L'état de l'utérus de lapine permet, par l'observation de l'hypophyse, des parois des vaisseaux et l'œdème du chorion, de présumer de l'anomalie des conditions des actions relatives de la folliculine et de la lutéine. Nous ignorons quels sont les aspects qui correspondent à de tels états sur l'utérus humain. Il est impossible de le dire. Ce que l'on désigne habituellement sous le terme de sclérose utérine peut, pour une part, y correspondre.

Les modifications expérimentales que l'on peut faire subir aux conditions de la bi-réceptivité hormonale folliculine lutéinique obligent à admettre leur existence sur l'utérus de femme. On peut admettre que malgré l'existence d'une action lutéinique, si la sécrétion folliculinique relative est trop peu importante ou est trop élevée, les effets normalement provoqués par la lutéine ne se produisent pas. Dans ce dernier cas, par rapport à nos observations faites sur la lapine, on peut admettre que l'effet folliculinique persiste seul. L'analyse des effets provoqués

dans des conditions de dissociation de bi-réceptivité hormonale, pourra apporter des données importantes en physiopathologie gynécologique.

Variation génétique du degré de réceptivité.

Il est évident que la qualité qui fait qu'un tissu répond à une action hormonale, est une propriété héréditaire. Certaines parties de la peau d'un têtard sous l'influence de la thyroxine, différencient des pattes.

L'étude de la réponse des téguments de certaines races de poules à l'action de la folliculine, démontre l'existence de ces variations portant sur le récepteur et expliquent que dans certaines races le coq ait normalement un plumage de poule, ce qui est lié au fait que la folliculine sécrétée par le testicule est suffisante à féminiser le plumage. Cette propriété des téguments de la race Sebright est liée à une qualité héréditaire (Champy).

Les observations faites sur les Oiseaux permettent de conclure qu'un facteur génétique peut élever le degré de réceptivité vis-à-vis d'une même action hormonale.

Il semble que l'on puisse interpréter comme une diminution du degré de la réceptivité certaines lésions localisées, que l'on peut observer au cours du développement du tractus génital. Quand, chez une femme, le développement somatique et psychique est normal, quand le développement vulvaire est normal, si on trouve un utérus bicorne par exemple, on est amené à penser que cette malformation congénitale est la traduction d'une lésion localisée qui a modifié la réceptivité du canal de Muller à l'action de la folliculine, métrose de réceptivité (Moricard).

Il paraît possible d'admettre que l'on puisse génétiquement déterminer une diminution de la réceptivité d'un organe vis-à-vis d'une même action hormonale.

***Absence de réponse à une action hormonale
sous l'influence d'un facteur humoral.***

Indépendamment de Collip et de Sélye, Moricard a été amené à constater que l'injection de mitosine ou d'urine de femme enceinte, entraîne une perte apparente de la réceptivité ovarienne à subir l'action hormonale des mitosines urinaires. Chez l'animal ainsi traité, Collip, Sélye ont précisé une notion fondamentale, à savoir qu'il existe dans le sérum des substances de nature encore indéterminées, qui, injectées à un animal neuf, annulent chez celui-ci l'action hormonale mitosinique. Collip a interprété cette observation en admettant l'existence d'un phénomène spécial qu'il a désigné sous le terme de production d'anti-hormones. Il semble plus vraisemblable d'admettre qu'il ne s'agit pas d'un phénomène spécial, mais d'une réaction d'immunité vis-à-vis d'une substance étrangère qui se trouve être une hormone.

L'étude des actions de la folliculine, corps ternaire, n'a pas permis de réaliser, semble-t-il, la production anti-hormones folliculiniques (Allen). La notion d'actions anti-hormonales n'est pas encore démontrée dans l'étude de l'absence d'effets provoqués par la folliculine.

XVII

Variation du potentiel de prolifération locale et modifications de l'organisation tissulaire.

L'étude analytique que nous venons de faire de la réceptivité, prouve qu'une même cellule chez une même espèce peut ne pas subir de façon identique l'action d'une même hormone.

Des causes multiples entraînent des variations de la réceptivité cellulaire, en particulier des facteurs génétiques.

Quand plusieurs actions hormonales sont nécessaires pour produire un effet déterminé, la notion de bi-réceptivité conditionnelle peut permettre de rendre compte qu'un même tissu puisse perdre sa réceptivité vis-à-vis d'une même action hormonale.

L'étude des actions relatives anormales de la folliculine et de la lutéine, permet de produire des tissus utérins dont l'organisation ne s'observe pas normalement au cours du cycle génital.

Nous rappellerons que Courrier, surchargeant de folliculine des lapines en période de corps jaune, a pu empêcher la formation de la dentelle utérine, et il a provoqué une hypertrophie remarquable des parois vasculaires. Courrier en a conclu à une action antagoniste de la folliculine et de la lutéine. Ce n'est qu'en apparence que les observations

expérimentales de Courrier sont favorables à une telle notion. Moricard a montré que la lutéine n'a pas d'action « antagoniste » vis-à-vis de la folliculine, la lutéine n'empêche nullement le développement utérin provoqué par la folliculine.

L'analyse des effets d'hypertrophie vasculaire provoqués par anomalie des actions quantitatives et conditionnelles de la folliculine et de la lutéine permet de préciser les relations qui unissent l'organisation tissulaire et les actions hormonales.

Moricard, en faisant d'abord agir la lutéine, puis la folliculine, a pu provoquer un développement marqué de la muqueuse utérine, qui a provoqué un état polypoïde diffus, ce qui est une désorganisation relative du tissu utérin.

L'organisation de la dentelle utérine est une possibilité de l'utérus folliculinisé. Dans certaines conditions et dans un équilibre hormonal très étroit, l'association de l'action de la folliculine et de la lutéine fait apparaître cette dentelle utérine. Mais cette organisation qui est une possibilité de l'utérus folliculinisé disparaît quand la folliculine fait défaut ou quand la folliculine est en trop grande quantité. Dans ces conditions, on observe des anomalies de l'organisation utérine et caractérisées tout spécialement par l'hypertrophie vasculaire. Mais, dans ces conditions, l'organisation générale reste normale, les rapports de l'épithélium et du conjonctif ne sont nullement modifiés, ce qui augmente c'est l'épaisseur des parois des vaisseaux de l'utérus folliculinisé et subissant l'action du corps jaune. Un effet hormonal, qu'il soit normal ou anormal, conserve un caractère global. Ce que les hormones n'ont pas encore permis de réaliser c'est une hypertrophie localisée à une partie de la muqueuse utérine.

C'est, par exemple, la formation localisée d'un polype. Comment se fait-il qu'il se produit une hyperplasie loca-

lisée de la muqueuse ? nous l'ignorons actuellement complètement, ce qui ne veut pas dire qu'il n'y ait pas de relations entre les formations localisées et les hormones génitales, mais si ces relations existent, nous en ignorons totalement les conditions.

Cependant on arrive par transition à passer des états d'hyperplasie conditionnés par une action hormonale d'origine ovarienne à des états d'hyperplasie utérine qui ne sont pas conditionnés par des actions hormonales d'origine ovarienne. C'est la transformation néoplasique. Le comment de cette transformation est aujourd'hui inconnu. Qu'il y ait des relations possibles avec les hormones génitales et la cancérisation, c'est actuellement démontré, en particulier sur la glande mammaire. Mais comment une cellule normale perd-elle son organisation et les rapports qui l'unissent avec ses voisines ? Comment se fait-il qu'une cellule de l'épithélium utérin puisse se multiplier indéfiniment même en l'absence de l'ovaire ? Nous l'ignorons complètement. La désorganisation relative de l'épithélium et du conjonctif permet de caractériser la cancérisation. Il peut être très difficile de préciser les caractères de transition d'une hyperplasie d'origine hormonale d'une hyperplasie localisée et le détail d'une transformation néoplasique.

XVIII

Valeur et signification de l'exploration cyto-hormonale.

Dans cette étude nous avons systématiquement négligé l'analyse des phénomènes hémorragiques qu'il est très fréquent d'observer sur la muqueuse utérine et pour lesquels des études histopathologiques sont généralement faites. On parle de métrites hémorragiques, de métropathies hémorragiques, de métrites hémorragiques déciduiformes et l'hémorragie, symptôme clinique de première importance devient à son tour un état très important dans l'étude histopathologique. Actuellement, les conditions du développement hormonal de la muqueuse utérine sont assez bien déterminées. Les conditions des actions hormonales qui conditionnent l'hémorragie utérine paraissent multiples et ne sont pas encore complètement déterminées. La disparition de l'action folliculinique ou de l'action lutéinique peut être suivie d'hémorragie. Une action hypophysaire conditionne peut-être certaines hémorragies utérines. Il est actuellement impossible de déterminer par l'examen histologique, la cause d'une hémorragie utérine fonctionnelle. C'est pour cette raison que nous avons négligé d'analyser les effets hémorragiques dans la recherche des critères d'une action folliculinique ou lutéinique. Suivant les suggestions de Moricard, il semble que l'on doive faire intervenir des actions diastasiques pour interpréter

le déterminisme des hémorragies internes. La présence de ces diastases pouvant être elle-même conditionnée par l'action hormonale folliculinique ou lutéinique.

L'ensemble des observations faites sur le développement artificiel du tractus génital de la femme, nous conduit aux conclusions suivantes : la présence de la folliculine peut être caractérisée par l'apparition de signes prolifératifs portant sur l'épithélium utérin. Dans ces conditions les signes d'activité sécrétoire restent discrets,

La présence de folliculine agissant en association avec la lutéine est caractérisée par l'apparition de signes sécrétoires et les modifications de la muqueuse du tractus génital. L'absence de la folliculine est caractérisée par une atrophie globale de l'ensemble de la muqueuse du tractus génital.

L'absence de l'action de la lutéine est très difficile à affirmer, l'existence des mécanismes de la bi-réceptivité conditionnelle oblige à admettre que la lutéine peut être présente sans entraîner sur l'utérus des modifications habituellement caractéristiques de sa présence.

La difficulté de l'étude cyto-hormonale est d'isoler les critères véritablement spécifiques d'une action hormonale déterminée et ceci au même titre que l'est l'apparition de la kératinisation vaginale du rat pour la folliculine ou de la dentelle utérine pour l'association folliculino-lutéinique.

Chez une femme ayant un développement somatique normal ou chez laquelle il n'existe aucune lésion trophique localisée à un segment du tractus génital, on peut admettre que la réceptivité utérine aux actions hormonales est normale. D'une façon approximative, et dans ces conditions, on peut conclure que l'état de la muqueuse utérine donne une mesure de l'activité sécrétoire de l'ovaire.

Les troubles de la réceptivité doivent rendre extrêmement prudent sur l'interprétation de certains déficits hormonaux, portant sur la muqueuse utérine et il est actuelle-

ment impossible de préciser des critères cytologiques qui permettraient de reconnaître une variation de cette réceptivité.

Une notion est fondamentale : la mesure de la sécrétion folliculinique et lutéinique de l'ovaire peut être donnée par les différents états de la muqueuse utérine. C'est l'exploration cyto-hormonale et non l'étude de l'hormonémie ou de l'hormonurie qui permet de préciser le degré, le mode et la nature de la sécrétion ovarienne.

XIX

Conception d'ensemble du cycle génital.

Les glandes génitales sont des organes doubles, elles portent les cellules sexuelles et des tissus endocriniens.

Sous l'influence des hormones sécrétées par les tissus endocriniens le tractus génital est constamment adapté à la vie de la cellule sexuelle ou de l'œuf.

Dans l'ovaire on a étudié :

- l'ovogénèse ;
- la différenciation des tissus endocriniens.

Sur le tractus génital on a étudié :

- les modifications qui correspondent
- à la pré-fécondation ;
- à la fécondation ;
- à la prénidation ;
- à la menstruation.

L'ovogénèse.

L'accroissement de l'ovocyte est conditionné par la polarisation vers l'ovocyte des cellules folliculaires.

Le repos de l'ovocyte est conditionné par une fonction spéciale des cellules de la couronne ovocytaire qui ne sont plus polarisées vers l'ovocyte.

Le déclenchement de la première mitose de matura-

tion est conditionné par la pénétration dans l'ovocyte de substances venues des cellules périovocytaires.

Le liquide folliculaire est un résidu vitellin isolé de l'ovocyte par la fonction des cellules de la couronne ovocytaire.

Un état du liquide folliculaire conditionne le déclanchement de la méiose.

Le liquide folliculaire a une fonction méiogène.

Les glandes endocrines de l'ovaire sont la thèque interne ou glande œstrale et les cellules de la granulosa transformées en cellules lutéiniques et constituant le corps jaune.

Le tractus génital.

Durant le développement folliculaire il y a prolifération de la muqueuse utérine et sécrétion tubaire.

Durant l'activité du corps jaune il y a activité sécrétoire de la muqueuse utérine.

L'étude de l'hormonémie montre que le maximum de la folliculinémie correspond à la période d'activité du corps jaune.

Le maximum de la mitosinémie correspond à la période du déclanchement de la méiose.

L'hormonurie n'est pas parallèle à l'hormonémie.

Le maximum de la folliculinurie coïncide avec l'ovulation, ainsi que pour la mitosinurie.

Il existe une augmentation de la mitosinurie lors de la menstruation.

Le fonctionnement de l'ovaire (développement folliculaire, maturation de l'ovocyte et formation du corps jaune) est conditionné par l'action de la mitosine sécrétée par l'antéhypophyse dont l'action provoque la sécrétion des hormones ovariennes.

Les modifications du tractus génital sont sous la dépendance de l'action de la folliculine et de l'action associée de la folliculine et de la lutéine.

Dans les conditions physiologiques, il n'y a pas d'antagonisme fonctionnel entre la folliculine et la lutéine.

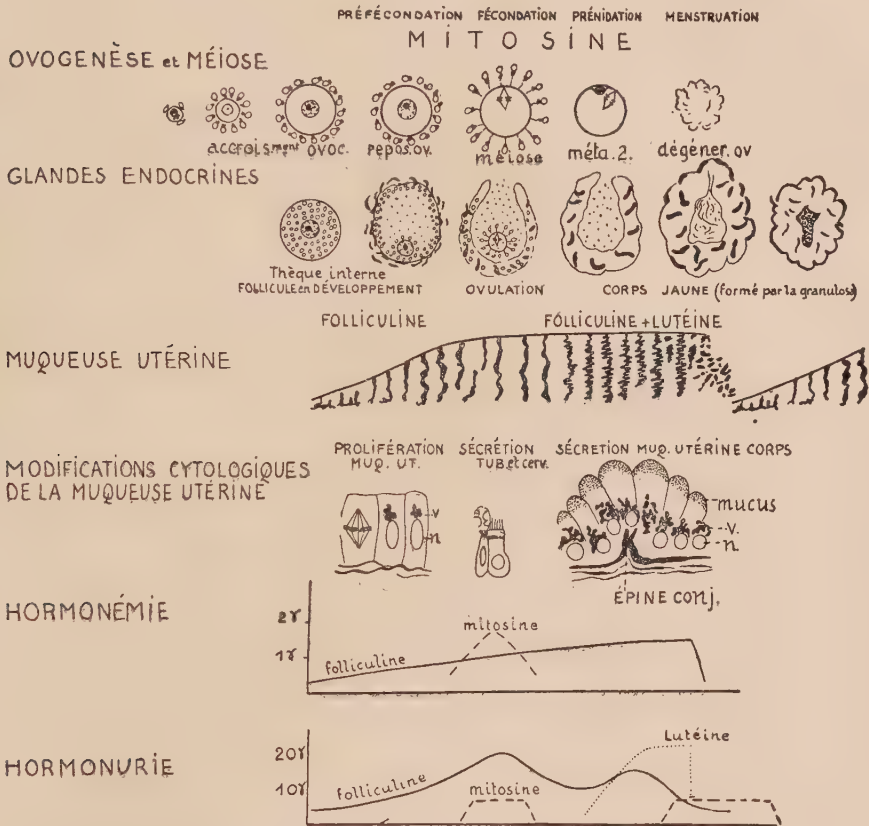


FIG. 27. — Schéma du cycle génital de la femme.

La quantité d'hormone éliminée en poids est simplement un ordre de grandeur.

Les hormones ovariennes conditionnent le développement du tractus génital.

Le mécanisme de la menstruation n'est pas encore complètement élucidé.

Etude de la fonction de l'ovaire humain en greffe vulvaire.

L'ensemble de ces études porte sur la morphologie et la cytologie ovariennes, sur les modifications du tractus génital, les notions acquises sur l'hormonémie, sur l'hormonurie.

Les données apportées par l'exploration cyto-hormonale nous ont permis de résoudre le problème de l'étude de la fonction des greffes ovariennes chez la femme.

L'injection de mitosine d'origine urinaire nous a permis de provoquer le développement folliculaire dans une greffe ayant cessé de fonctionner depuis sept mois.

Le cycle macroscopique de l'ovaire en greffe vulvaire.

Dans l'étude du cycle ovarien on doit faire entrer un chapitre nouveau dans la fonction de l'ovaire humain et qui est relatif à l'étude des greffes ovariennes en topographie vulvaire. Sur l'instigation du Professeur Champy, Douay a été conduit à pratiquer la greffe de l'ovaire dans une zone génitale. La technique de la greffe vulvaire est extrêmement simple. Après castration la greffe est faite dans les grandes lèvres. A partir d'une ou de deux incisions pubiennes, on provoque un léger décollement dans le tissu cellulaire des grandes lèvres ; au fond du puits ainsi formé

on place un fragment du cortex ovarien. Le tissu greffé est le siège d'une régression assez marquée et 2 à 5 mois après la greffe on sent sous la peau un petit nodule dur qui a environ 5 mm. de diamètre. Ce petit nodule peut être alors légèrement sensible. En général la malade présente encore les troubles fonctionnels de la castration caractérisés tout spécialement par l'apparition de bouffées de chaleur. C'est environ 4 à 5 mois après son implantation que la greffe entre en fonction, quelquefois plus tôt, quelquefois plus tard. L'annonce de cette entrée en fonction est généralement caractérisée par la disparition des bouffées de chaleur qui diminuent puis disparaissent. Une des greffes ou les deux deviennent plus sensibles. Surtout une greffe augmente de volume, elle peut atteindre 2 à 4 cm. de diamètre et elle est alors tendue, douloureuse et déforme la grande lèvre où elle est aisément perceptible.

Les greffes ont un développement périodique. Habituellement chaque mois chaque greffe fonctionne à tour de rôle. La greffe augmente de volume pendant environ une semaine et puis regresse. Ces faits ont été réunis dans la thèse de M^{lle} Bizou.

Ces études sont restées d'ordre chirurgical et clinique. L'étude biologique de la fonction des greffes ovariennes est restée incomplète.

A propos d'une greffe kystique et dont le liquide fut injecté à la souris impubère, Douay écrit : « le liquide kystique prélevé par ponction, 9 mois après l'opération, contenait une forte proportion d'hormone folliculaire ; la réaction d'Aschheim-Zondek sur la souris femelle fut nettement positive. » Cette dernière conclusion paraît peu probable, Aschheim ayant démontré que dans la réaction qu'il a décrite l'injection de liquide folliculaire donnait un résultat constamment négatif.

Nous avons pris pour critère de culture de développement des greffes, leur anatomie morphologique, leur fonc-



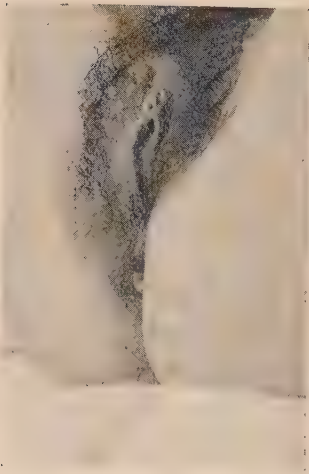
1



2



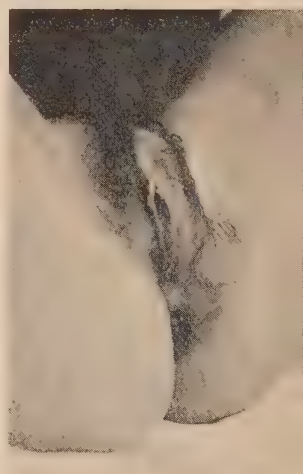
3



1 bis



2 bis



3 bis

FIG. 28. — *Cycle de fonction des greffes ovariennes bilatérales vulvaires.*

- 1: développement de la greffe droite.
2. régression de la greffe droite.
3. développement de la greffe gauche.

tion, avec l'utilisation de la réaction d'Allen-Doisy pour caractériser la présence de la folliculine dans le liquide de ponction et dans le cas où l'utérus était en place les modifications morphologiques subies par la muqueuse génitale sous les greffes.

Le cycle ovarien est assez régulier. En général chaque greffe fonctionne alternativement. Les greffes peuvent devenir très sensibles, elles sont alors tendues et douloureuses

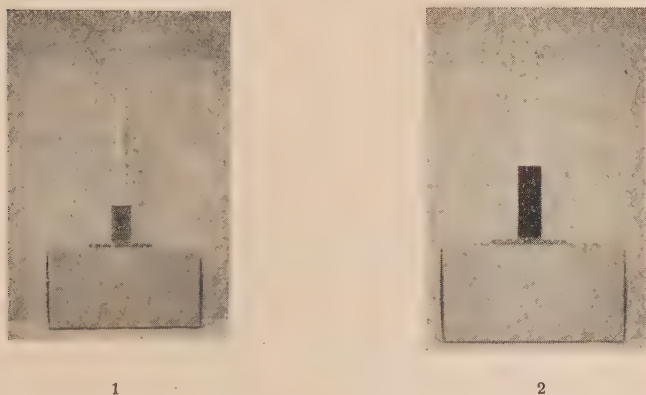


FIG. 29. — *Ponction du liquide folliculaire dans des ovaires en greffe vulvaire.*

1. liquide folliculaire translucide lors du développement folliculaire.
2. liquide folliculaire hémorragique après lutéinisation du follicule.

et l'on est obligé de faire une ponction qui peut ramener un liquide jaune citron en période de développement folliculaire, ou bien un liquide légèrement hémorragique lorsqu'il y a eu lutéinisation ou absence folliculaire. Il semble que la ponction du liquide folliculaire trouble la périodicité de la fonction de la greffe. Quand les greffes ont été ponctionnées, il y a souvent une certaine irrégularité dans la reprise du cycle ovarien.

Les greffes ont une vie transitoire et après 2 à 3 ans au

plus la greffe entre en régression. Le volume des greffes diminue et, à la palpation, la greffe forme un petit nodule d'environ 1 cm. 1/2 de diamètre. Ce nodule est mobile sous le doigt, il n'est plus sensible. Simultanément apparaissent les troubles fonctionnels de castration et en particulier les bouffées de chaleur. La régression finit par être totale et les greffes ne sont plus perçues par la palpation.

En conclusion, l'inspection, la palpation, la ponction des greffes ovariennes vulvaires avec la caractérisation de la folliculine permettent d'apporter la preuve de l'existence du développement folliculaire (Moricard et Bermi).

XXI

Etude histologique des ovaires humains greffés.

De multiples discussions ont eu lieu pour savoir si les ovaires greffés avaient une activité réelle (Tuffier, Sauvé).

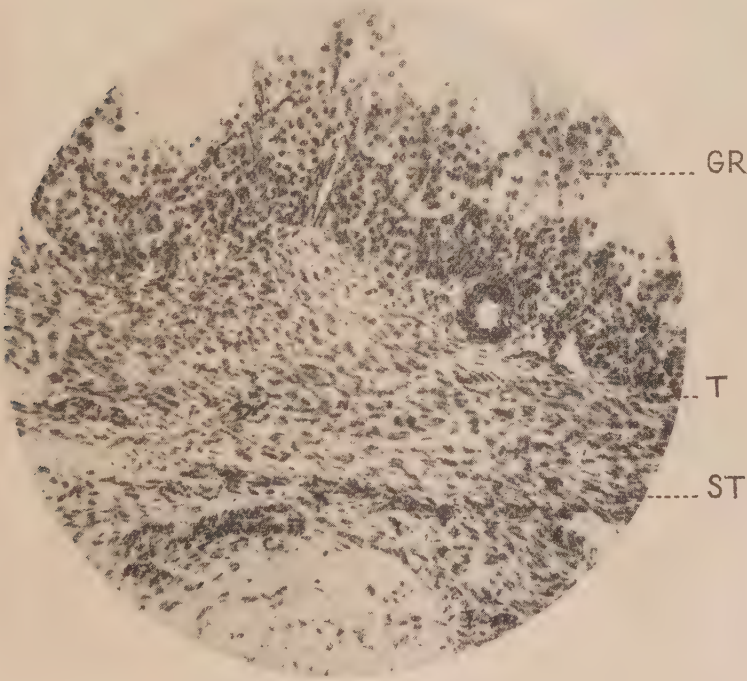


FIG. 30. — *Etude histologique de la paroi d'un follicule développé au niveau d'un fragment d'ovaire greffé (fort grossissement).*

GR : granulosa en transformation lutéinique.

Th : thèque interne.

St : stroma.

L'étude histologique d'un ovaire greffé nous a permis de démontrer la présence de follicule mûr ayant une cavité folliculaire complètement différenciée et un diamètre d'environ 1 cm.

Ce follicule a été rompu au cours de son ablation.

L'étude histologique nous a permis de constater qu'il s'agit d'un follicule mûr au début de la transformation lutéinique (voir fig. 30).

Sur des greffes abdominales les observations de Cotte ont démontré la possibilité du développement folliculaire suivi d'atrésie folliculaire et la possibilité de lutéinisation de la granulosa.

Etude de la mitosinurie au cours des greffes ovariennes.

Notre étude clinique a porté sur seize cas. L'âge moyen des malades était aux environs de 35 ans; sept malades ont été opérées pour fibrome utérin, et quatre malades pour salpingite, quatre présentaient des lésions associées, fibrome et kyste de l'ovaire ou fibrome et salpingite. Une enfin a été opérée pour néoplasme du col.

La technique employée a été la suivante :

On prélève 200 cm³ d'urines recueillies :

1° le soir au coucher ;

2° le matin au lever.

Cette urine est traitée suivant la méthode de précipitations alcooliques fractionnées.

Le complexe hormonal ainsi obtenu est dissout dans 7 cm³ d'eau distillée. On prélève alors 2 cm³ 5 de cette solution, on y ajoute 2 cm³ 5 d'eau distillée. Nous appellerons cette solution *la solution B*.

Les 5 cm³ restant constituent *la solution A*.

On prend 2 souris par doses, qui reçoivent respectivement 2 cm³ 5 de la solution A, et 2 cm³ 5 de la solution B, en quatre jours en 10 injections.

Le 5^e jour, on laisse reposer les animaux. On pratique le frottis vaginal dès l'ouverture du vagin. Les animaux injectés le lundi sont tués le samedi. Les 2 animaux injectés avec la solution A reçoivent l'extrait correspondant à environ 70 cm³ de l'urine primitive et les 2 animaux injec-

tés avec la solution B reçoivent l'extrait correspondant à environ 30 cm³ de l'urine primitive.

RÉSULTATS :

On dit que la réaction est positive, lorsqu'il y a :

- ouverture du vagin ;
- présence de cellules kératinisées dans le frottis vaginal.

A l'autopsie :

- augmentation de volume de l'utérus ;
- développement de follicules ovariens ;
- formation d'un corps jaune.

On doit distinguer ici 2 types de réaction :

- 1^o Effet de développement folliculaire pur, c'est-à-dire développement folliculaire sans lutéinisation.
- 2^o Effet mitolutéinique, c'est-à-dire : développement folliculaire, déclenchement de la méiose, lutéinisation (Moricard), le critère morphologique macroscopique étant la lutéinisation.

On dit que la réaction est négative, lorsque :

- l'ouverture du vagin ne s'accompagne pas de présence de cellules kératinisées dans la sécrétion vaginale ;
- il n'y a pas d'ouverture du vagin ;
- il n'y a pas de développement folliculaire.

Sur 16 malades étudiées des extractions faites à 2 ou 3 reprises ont montré :

des réactions positives :

- pour la solution A = 20 fois.
- pour la solution B = 8 fois.

des réactions négatives :

- pour la solution A = 40 fois.
- pour la solution B = 22 fois.

Dans 6 expériences la solution A a été toxique et a entraîné la mort de l'animal.

Nous avons fait des extractions à chaque malade à deux ou trois reprises, avec les mêmes précautions et nous avons obtenu un résultat tantôt positif, tantôt négatif.

Nous n'avons obtenu que des effets de développement folliculaire. Nous n'avons pas obtenu d'effets mitolutéiniques.

Les observations qui suivent ont été choisies parmi les plus caractéristiques.

OBSERVATION 1.

M^{me} Ni..., 27 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La malade a subi une hystérectomie totale avec greffes ovariennes pour néoplasme du col, faite le 27 mai 1935 par M. Jonard.

Les suites opératoires ont été normales et la malade a quitté le Service le 10 juillet 1935 en bon état.

ANTÉCÉDENTS. — En mai 1934, la malade a été traitée dans le Service pour salpingite, endocervicite et métrite légère du corps (traitement par filhos).

Le 13 février 1935, elle a subi une castration droite pour salpingite droite.

Le 23 juin, on fait la 1^{re} *extraction de mitosine urinaire*.

La solution A est toxique et tue les animaux.

La solution B ne donne aucune réaction.

Le 29 juillet, la malade présente une petite métrorragie qui dure 2 ou 3 jours.

Le 2 août, on constate au niveau de la cicatrice vaginale un petit bourgeon charnu qui saigne au contact et dont on pratique l'exérèse à fins de biopsie.

Examen histologique de la pièce : Il s'agit d'un bourgeon charnu de type banal.

Cependant la malade se plaint d'avoir présenté dès sa sortie de l'hôpital, des bouffées de chaleur nombreuses avec parfois des palpitations. Ces troubles augmentent, s'accompagnent d'asthénie, de fatigue, d'amaigrissement et de quelques pertes blanches.

Du 5 au 10 septembre, les greffes grossissent un peu.

Le 19 septembre, 2^e *extraction de mitosine urinaire*. *La solution A* produit un développement extrêmement léger du tractus des animaux injectés.

Mme Ni..., 27 ans. Hystérectomie totale avec Greffes ovariennes, faite le 27 mai 1935.

Fonctionnement des Greffes	Extractions	Dates	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
1935	1935 23 juin : 1 ^{re} Extraction : Sol. A toxique Sol. B réaction négative	1935 juin juill. août																																
11 septembre : Les 2 greffes sont un peu grosses et sensibles 19 octobre : G. gauche grossit	19 septembre : 2 ^e Extraction : Sol. A très légèr. positive Sol. B reste négative	sept. oct. nov.																																
1936 9 janvier : G. gauche légèrement douloureuse 27 janvier : G. droite grosse et douloureuse 27 février : G. gauche sensible G. gauche grosse, dure, non doulour. 29 février : Ablation de la G. g. 23 mars : G. d. stationnaire 25 mai : G. droite a le volume d'un œuf de pigeon	1936	déc. janv. févr. mars avril mai																																

1^{re} Extraction

2^e Extraction

G. gauche

G. gauche

G. dr.

G. gauche

Ablation de
la G. gauche

G. droite

La *solution B* ne donne aucune réaction.

Le 19 octobre, la greffe gauche se met à grossir et reste grosse jusqu'au 23. A ce moment, l'état local est excellent.

Le 9 janvier 1936, la greffe gauche grossit et est douloureuse.

La malade se plaint de bouffées de chaleur, d'étourdissements mais moins prononcés que la semaine précédente.

Du 10 au 13 janvier, la greffe gauche est douloureuse et grosse.

Du 14 au 18 janvier, la greffe droite est grosse à son tour.

Le 27 janvier, la greffe droite est un peu grosse.

Le 19 février, la greffe gauche se met à grossir, elle devient rapidement très volumineuse.

Le 24 février, elle est grosse comme une poire tendue, dure mais non douloureuse.

Le 29 février, on pratique l'ablation de la greffe gauche.

Cette ablation entraîne quelques troubles : fatigue, asthénie, bouffées de chaleur plus fréquentes ; la malade dort mal et on institue un traitement médical :

5 cgr. de gardénal par la bouche tous les jours.

En mars et en avril, la greffe droite est stationnaire et n'est pas modifiée.

Le 8 mai, la greffe droite se remet à grossir. Elle est très grosse entre le 18 et le 25 mai (volume d'un œuf de pigeon).

Elle est très douloureuse pendant les premiers jours.

La malade est améliorée au point de vue bouffées de chaleur, n'a pas de troubles urinaires mais se plaint d'avoir beaucoup de pertes blanches.

OBSERVATION 2.

M^{me} Dé..., 38 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — A subi, le 5 avril 1935, une hystérectomie pour fibrome enclavé faite par le Professeur Proust (la malade a été greffée).

ANTÉCÉDENTS. — La malade a eu un enfant, accouché par forceps ; elle n'a jamais fait de fausse-couche.

Le 13 mai 1935, 1^{re} *extraction de mitosine urinaire*.

<i>Solution A</i>	} aucune réaction.
<i>Solution B</i>	

Le 18 juillet. Etat des greffes :

La greffe droite a 1 cm. de diamètre ;

La greffe gauche n'est pas palpable.

La malade se plaint d'avoir de nombreuses bouffées de chaleur, elle a grossi de 10 kgr. depuis l'opération.

Le 18 juillet, 2^e *extraction de mitosine urinaire*.

Solution A : L'utérus et l'ovaire se développent.

Il y a un développement folliculaire intense, mais sans corps jaune ni follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et le frottis vaginal contient de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : Même effet mais plus léger.

Du 18 au 21 juillet. *La greffe droite* diminue progressivement de volume.

Le 1^{er} août, le 2, le 5, le 6, le 7, on fait un traitement progressif, on injecte en tout 440 unités de mitosine.

Le 2 septembre, la malade se plaint de bouffées de chaleur persistantes ; elle a encore grossi de 4 kgr. depuis 2 mois.

La greffe droite a 2 cm. 1/2.

La greffe gauche est palpable.

Le 30 septembre, on fait la 3^e *extraction de mitosine urinaire* (faite avec de l'alcool à brûler).

Solution A } aucune réaction.
Solution B }

Les 2 greffes ont un peu grossi : c'est surtout la droite qui a grossi.

Le 1^{er}, le 4, le 6, le 10 et le 12 octobre, on fait un traitement progressif, on injecte en tout 340 unités de mitosine.

Du 17 au 22 octobre, *la greffe droite* grossit.

Le 18 octobre, 4^e *extraction de mitosine urinaire* :

Solution A } réaction négative.
Solution B }

Le 2 novembre 1935 à mars 1936, les greffes ne fonctionnent pas.

Le 12 mars *A l'examen* :

La greffe droite est difficilement palpable.

La greffe gauche impossible à sentir.

Les 12, 13, 15, 17 et 21 mars, on fait un traitement progressif et on injecte en tout 440 unités de mitosine.

Le 23 mars, *la greffe droite* se met à grossir.

Le 30 mars, elle a 2 cm. de diamètre et est sensible.

Le 3 avril, elle est revenue à son diamètre initial.

Mme Dé..., 38 ans. Hystérectomie subtotale avec Greffes ovariennes, faite le 5 avril 1935.

[illegible]

OBSERVATION 3.

Mme Be..., 36 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La malade a subi une hystérectomie subtotale avec greffes ovariennes pour annexite chronique faite le 11 février 1935 (opérateur : M. Rousseaux). Les suites opératoires ont été normales, la malade a quitté le Service le 3 avril 1935.

ANTÉCÉDENTS. — La malade a été réglée normalement à l'âge de 13 ans.

Elle a un enfant de 6 ans, accouchement et suites de couches ont été normaux. Elle a été opérée d'appendicite et salpingite en 1932.

EVOLUTION. — Le 20 mai 1935 ; 1^{re} *extraction de mitosine urinaire*.

Solution A : Développement très net de l'utérus et de l'ovaire.

Développement folliculaire marqué, mais sans formation de corps jaune ni follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et dans le frottis vaginal on trouve de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : Aucun effet décelable.

ETAT DES GREFFES. — *La greffe gauche* a augmenté de volume et est un peu sensible.

La greffe droite est stationnaire.

Le 10 juillet 1935, 2^e *extraction de mitosine urinaire*.

Solution A : Développement de l'utérus et de l'ovaire, mais moins marqué que la fois précédente.

Le développement folliculaire est très net mais ici encore il n'existe ni corps jaune ni follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et les cellules kératinisées sont nombreuses dans le frottis vaginal.

Solution B : Aucun effet décelable.

ETAT DES GREFFES. — *La greffe gauche* a augmenté de volume périodiquement et a été sensible.

La greffe droite n'a jamais fonctionné.

L'état général de la malade est bon, elle ne s'est jamais plainte de bouffées de chaleur.

Le 15 août 1935, *la greffe gauche* grossit normalement.

Le 22 et 23 août 1935, la malade perd un peu de sang.

Le 26 août, la malade se plaint de douleurs intermittentes dans la région hypogastrique et dans la région lombaire.

Le 18 novembre 1935, *la greffe gauche* a grossi normalement.

La malade accuse des douleurs dans la colonne vertébrale, elle souffre également dans la région lombaire.

TRAITEMENT PRESCRIT. — Injections intramusculaires de naïodine (12) ; 12 séances de diathermie.

Le 12 décembre 1935, le traitement a amélioré momentanément, mais la malade se plaint de douleurs lombo-sacrées qui gênent la marche.

La malade n'a pas eu de bouffées de chaleur.

EXAMEN. — Bon état local.

La greffe gauche a le volume d'un haricot.

La greffe droite n'est pas perceptible.

TRAITEMENT PRESCRIT. — 12 séances d'ondes courtes.

Le 30 janvier 1936, les greffes n'ont pas bougé.

La malade n'a pas de bouffées de chaleur.

Le 30 janvier, les 6, 10, 12 et 20 février, on fait un traitement progressif ; on injecte en tout 440 unités de mitosine.

Le traitement ne fatigue pas beaucoup la malade qui ne présente jamais d'ascension thermique.

Le 5 mars 1936, les greffes ne grossissent pas.

La malade a quelques bouffées de chaleur.

OBSERVATION 4.

M^{me} Br..., 39 ans.

ANTÉCÉDENTS. — La malade a subi une hystérectomie sub-totale pour fibrome le 26 octobre 1932 avec greffes ovariennes (opérateur M. Rousseau).

Elle n'a jamais eu d'enfants et a fait une fausse-couche.

Le 16 janvier 1935, la malade vient consulter pour la 1^{re} fois. Dès sa sortie du Service elle a présenté des bouffées de chaleur nombreuses s'accompagnant de congestion de la face, de sueurs fréquentes, de céphalées.

Elle a grossi de 3 kilos depuis l'intervention.

L'EXAMEN montre :

— une métrite du col restant ;

— des greffes qui sont palpables mais ne fonctionnent pas.

Le 21 janvier 1934, les greffes sont à peine palpables au début du mois mais grossissent à ce moment.

La greffe gauche a 1 cm. de long.

La greffe droite est sensible et a 2 à 3 cm. de long.

Le 28 janvier 1935, le 22, le 23, le 24 et le 25 on fait un traitement progressif ; on injecte en tout 300 unités de mitosine.

Les bouffées de chaleur diminuent.

La malade prend du gynoestryl *per os*.

Du 18 au 20 mars, les 2 greffes grossissent mais peu.

Les 21, 22, 23, 26, 27, 28 mars, injections en traitement progressif de 400 unités de mitosine.

La malade grossit toujours et le traitement est mal supporté : Après les piqûres la malade a mal à la tête, se sent fatiguée, elle vomit, et présente une ascension thermique à 40.

Les bouffées de chaleur diminuent.

Le 6 mai et le 13 juin, injections de 2 mgr. de benzogynoestryl chaque fois, en tout 4 mgr.

Les piqûres provoquent une amélioration notable au point de vue bouffées de chaleur. Cette amélioration dure 3 semaines après chaque piqûre.

En mai et juin, les greffes ne fonctionnent pas.

Le 16 juillet, *la greffe droite* grossit, son diamètre est de 2 cm.

Le 19 juillet, 1^{re} *extraction urinaire*.

<i>Solution A</i>	{ réaction négative.
<i>Solution B</i>	

Le 25 juillet, les greffes qui ont très peu longtemps grossi sont toutes petites.

La malade se plaint de bouffées de chaleur.

Le 16 septembre, *la greffe droite* est perceptible à la palpation mais indolore et toute petite.

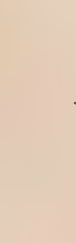
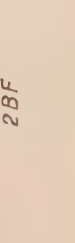
On injecte 5 mgr. de benzogynoestryl pour lutter contre les bouffées de chaleur très fréquentes.

De septembre 1935 à février 1936, les greffes ne grossissent pas, les troubles de ménopause sont de plus en plus intenses.

Le 3 février, l'atrophie cervicale est marquée.

On institue un traitement systématique à base de benzogynoestryl.

Mme Br..., 39 ans. Hystérectomie utérine avec greffes ovariennes, faite le 26 octobre 1934.

Dates: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	
Extractions	Dates: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
1935 16 janvier : Greffes ne fonctionnent pas 21 janvier : Les 2 greffes grossissent 18 mars : G. droite augmente légèrement de volume G. gauche aussi	1935 janv.  févr.  mars  avril  mai  juin  juill.  août  sept.  oct. nov. déc. 1936 janv. févr.
16 juillet : G. droite grossit un peu 2 cm.	19 juillet : 1^{re} Extraction : Sol. A négative Sol. B
16 septembre : G. dr. perceptible	16 septembre : 1^{re} Extraction : Sol. A négative Sol. B
3 février : Atrophie cervicale marquée	3 février : 1^{re} Extraction : Sol. A négative Sol. B

OBSERVATION 5.

Mme Th..., 32 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La malade a subi une hystérectomie totale pour pelviméthro-salpingite avec greffe de l'ovaire gauche (Dr Jonard, le 26 janvier 1936).

ANTÉCÉDENTS. — Elle a un enfant né avant terme (à 7 mois) avec une délivrance artificielle.

Elle a fait une fausse couche de 4 mois 1/2.

Le 18 mars 1935, les greffes n'ont pas encore fonctionné depuis l'opération.

La malade se plaint de bouffées de chaleur très fréquentes surtout la nuit ;

De douleurs dans le bas-ventre, surtout à droite ;

De pertes blanches peu abondantes.

Signalons que depuis 10 ans la malade présente une ptose gastrique et se plaint de pesanteurs post-prandiales, de digestions lentes sans vomissements.

A L'EXAMEN. — Les greffes ont 1 cm. 1/2 de diamètre et ne fonctionnent pas.

L'état local est bon.

Le 8 avril, les douleurs abdominales persistent.

Les pertes blanches sont peu abondantes.

Les bouffées de chaleur sont moins marquées mais persistent tout le mois.

La malade se plaint d'insomnie.

A L'EXAMEN. — Les greffes ne se sont pas modifiées.

Le toucher vaginal ne montre rien d'anormal.

Les 15, 18, 19, 20, 23, 24, 25 avril, on injecte en un traitement progressif, en tout 500 unités de mitosine.

Le 15 avril, on fait la 1^{re} extraction urinaire de mitosine.

1^{re} extraction urinaire de mitosine :

Solution A : L'utérus et l'ovaire se développent, il y a formation de follicules sans production de corps jaune ni de follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et le frottis vaginal révèle de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : la réaction se produit légèrement.

Le 18 avril, la greffe gauche a 1/2 cm.

La greffe droite a $3/4$ de cm.

Le 2 mai, la malade a depuis quelques jours un peu plus de bouffées de chaleur, on ne note aucune modification des greffes.

Le 13 mai, *la greffe gauche* se met à grossir.

Le 19 mai, elle atteint la taille maximum.

Le 27 mai, elle a 2 cm. de diamètre alors que *la greffe droite* n'a qu'un $1/2$ cm. de diamètre.

Les bouffées de chaleur ont été beaucoup moins fréquentes.

Du 20 au 30 juin, *la greffe gauche* augmente de volume.

Du 7 au 13 juillet, *la greffe droite* augmente de volume.

Le 1^{er} août, la malade n'a pas de bouffées de chaleur.

L'état général est bon.

La greffe gauche a 2 cm.

La greffe droite a 1 cm. $1/2$.

Le 15 août, *la greffe droite* augmente de volume pendant plusieurs jours.

Dans les 1^{ers} jours de septembre, *la greffe gauche* augmente de volume. Le 9 septembre, les greffes fonctionnent bien.

La greffe droite a grossi le 15 août et depuis ce jour demeure stationnaire.

La greffe gauche est plus volumineuse, elle a grossi depuis le 4 septembre, elle semble rémittente à la palpation.

Le 16 septembre, *la greffe droite* augmente de volume.

La greffe gauche n'est pas modifiée.

La ponction de la greffe droite retire du liquide folliculaire clair et qui est injecté aux souris impubères.

2^{me} extraction urinaire, le 16 septembre : *Solution A* et *Solution B* pas de réaction.

Le 20 septembre, *la greffe droite* diminue de moitié.

La greffe gauche diminue de volume totalement et le 24 septembre les greffes sont très petites toutes deux.

Le 14 octobre, les greffes n'ont pas bougé depuis le 24 septembre, elles sont très petites, les bouffées de chaleur ont beaucoup diminué aux premiers jours de ce mois.

Du 20 octobre au 5 novembre, *la greffe droite* a augmenté de volume sans être douloureuse.

Le 28 novembre, les greffes n'ont pas fonctionné; la malade a beaucoup de bouffées de chaleur.

Le 28 décembre, *la greffe droite* grossit de nouveau mais moins qu'en octobre. Les bouffées de chaleur diminuent, la malade a grossi de 1 kgr.

Le 28 janvier, *extraction urinaire de mitosine*.

Solution A : L'utérus et l'ovaire se développent, il y a formation de follicules sans production de corps jaune ni de follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et le frottis vaginal révèle de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : Pas de réaction. Le 29 et le 30 janvier, la malade se plaint de douleurs hypogastriques.

Le 3 février, *la greffe droite* stationnaire depuis un mois aurait augmenté légèrement de volume le 30 janvier.

La greffe gauche n'a pas grossi depuis le mois de septembre.

La malade a quelques bouffées, de la céphalée et dort mal. Elle a grossi d'un kilo en 3 mois.

Les 2, 5, 7, 10, 13, 16 février on injecte en tout 400 unités de mitosine.

Après les piqûres, elle n'a aucun trouble particulier, simplement quelques maux de tête et des vertiges. Elle ressent quelques douleurs dans le bas-ventre et les rapports qui étaient douloureux le sont moins.

Le 13 février, on constate une légère sécrétion lactée à droite.

Les greffes ne sont pas modifiées.

OBSERVATION 6.

M^{me} La..., 33 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La malade a subi le 26 septembre 1934 une hystérectomie subtotale avec greffes pour salpingite (trompe rouge, turgescente et close) par le Dr Jonard.

ANTÉCÉDENTS. — La malade a eu 2 enfants, n'a pas fait de fausse couche.

Le 26 décembre 1934, les greffes n'ont pas fonctionné.

La malade a des bouffées de chaleur fréquentes nuit et jour, des douleurs dans le bas-ventre avec irradiations dans la cuisse et des pertes blanches.

A L'EXAMEN, on sent *la greffe gauche* sous forme d'une petite masse indolore de 1/2 cm. de diamètre.

Les 14, 15, 16, 17, 18, 19 janvier 1935, on fait un traitement progressif et on injecte en tout 440 unités de mitosine.

Les 2 premières piqûres ont entraîné une ascension thermique à 38 et un peu de céphalée.

Le 14 février, la *greffe gauche* grossit un peu.

Le 10 mars, la *greffe droite* augmente de volume.

Depuis le fonctionnement des greffes, les pertes blanches ont un peu augmenté.

La malade se plaint toujours de souffrir dans le bas-ventre du côté droit et dans les jambes.

Les urines sont parfois troubles et les mictions provoquent des brûlures.

Le 15 mars 1935, la *greffe gauche* augmente de volume et cette augmentation persiste jusqu'au 15 avril.

La malade depuis cette date n'a pas de bouffées de chaleur.

Le 14 avril, les 2 greffes grossissent.

La malade n'a pas de bouffées de chaleur.

Le 2 mai, on constate une tuméfaction de la grosseur d'un œuf de poule au niveau de la grande lèvre gauche qui est tendue et luisante.

Le 3 mai, la *greffe droite* commence à grossir.

Le 6 mai, on pratique une *ponction de la greffe gauche* qui donne 5 cm³ de liquide hémorragique, et on injecte aux souris impubères.

Cette injection donne une forte réaction. L'utérus et l'ovaire se développent, il y a formation de follicules sans production de corps jaune ni de follicule hémorragique. Le vagin est ouvert et le frottis vaginal révèle de nombreuses cellules kératinisées.

Juin, les greffes ne fonctionnent pas.

Depuis le début du mois, la malade a de nouveau des bouffées de chaleur et des migraines.

Les 4 et 5 juillet, la malade a eu 2 injections de 100 unités de mitosine, en tout 200 unités, et les 8 et 15 juillet on injecte 2 mgr. de dihydrofolliculine. La malade supporte mal les piqûres ; ascension thermique le soir des injections.

Le 7 juillet, 1^{re} *extraction de mitosine urinaire* :

Solution A : Développement très net de l'utérus et de l'ovaire.

Développement folliculaire marqué, mais sans formation de corps jaune ni de follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et dans le frottis vaginal on trouve de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : La réaction se produit légèrement.

Le 5 août, vers la fin du mois, les greffes ont fonctionné. La malade n'a plus de bouffées de chaleur.

Septembre : Les greffes ne fonctionnent pas.

La malade a de nouveau des bouffées de chaleur fréquentes et se plaint d'avoir des étourdissements et des nausées.

Le 18 septembre, 2^e *extraction urinaire de mitosine*.

Même effet mais beaucoup moins accentué que la 1^{re} extraction pour les solutions A et B.

Le 3 octobre, *la greffe gauche* est augmentée de volume et a 1 cm. de diamètre.

Le 26 octobre, les greffes n'ont pas encore fonctionné mais sont sensibles depuis le 18.

La malade a des bouffées de chaleur intenses, et se plaint de douleurs lombaires. Ses urines sont troubles; enfin elle a des pertes verdâtres abondantes.

Les 24, 28, 31 octobre, on injecte 3 mgr. de dihydrofolliculine, en tout 9 mgr.

Vers le 3 décembre, *la greffe gauche* grossit.

Le 9 décembre, les greffes sont sensibles.

La malade a toujours des bouffées de chaleur intenses, des douleurs lombaires. Les pertes jaunâtres sont aussi abondantes, les urines claires.

Les 9 et 16 décembre, on injecte 2 mgr. de benzogynoestryl.

La malade est mise à la diiodothyrosine.

Le 18 décembre, *la greffe droite* augmente de volume, est sensible.

En janvier et février 1936, les greffes n'ont pas fonctionné et ne sont pas sensibles.

Le 26 mars, *la greffe droite* a augmenté de volume depuis le 23 mars, elle a 1 cm. 1/2 de diamètre et est douloureuse.

La malade a moins de bouffées de chaleur mais les pertes blanches sont aussi abondantes.

OBSERVATION 7.

M^{me} Bar..., âgée de 30 ans, vient consulter le 19 juin pour des troubles de castration.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La malade a subi une hystérectomie subtotale pour fibrome, faite par le D^r Jonard, le 2 mai 1936. Des greffes ont été pratiquées.

Le 17 mai 1935, 1^{re} *extraction de mitosine urinaire*.

Solution A : L'utérus et l'ovaire se développent, il y a formation de follicules sans production de corps jaune ni de follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et le frottis vaginal contient de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : Aucun effet décelable.

Le 19 juillet 1935, les greffes n'ont pas encore fonctionné.
2^e extraction de mitosine urinaire.

Solution A : L'utérus et l'ovaire se développent.

Il y a formation de follicules mais sans production de corps jaune ni de follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et le frottis vaginal contient de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : Aucun effet décelable.

Le 28 juillet 1935, la malade se plaint de bouffées de chaleur survenant surtout la nuit ; elle a des pertes blanches, souffre de la région hypogastrique surtout à gauche. Elle a grossi de 18 kilos depuis l'intervention.

Les greffes n'ont pas encore fonctionné.

La greffe gauche a 1 cm. $1/2$ de long et $1/2$ de large.

La greffe droite n'est pas palpable.

A l'examen local, on constate que la vulve est plutôt atrophique, que les petites lèvres sont légèrement atrophiées.

Le 1^{er} août 1935, les greffes ne fonctionnent toujours pas.

La malade se plaint de douleurs hypogastriques et lombaires.

Elle a des bouffées de chaleur, des pertes blanches abondantes.

Les 1, 2, 3, 5, 6, 7 août 1935, on pratique un traitement progressif et on injecte au total 600 unités de mitosine.

Le 2 septembre 1935, *3^e extraction urinaire.*

Solution A : L'utérus et l'ovaire se développent.

Il y a formation de follicules mais sans production de corps jaune ni de follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et le frottis vaginal contient de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : Aucun effet décelable.

La malade a quelques bouffées de chaleur et des pertes blanches intermittentes.

La greffe gauche, sensible au début du mois, est un peu augmentée de volume.

La greffe droite a légèrement grossi.

La malade pèse 72 kilos et a grossi de 3 kilos depuis un mois.

Les 30 septembre, 2, 3, 4, 5 octobre, on injecte 440 unités de mitosine.

Le 19 octobre, l'extraction de mitosine urinaire est faite.

4^e extraction de mitosine urinaire. .

Solution A : L'utérus et l'ovaire se développent.

Il y a formation de follicules mais sans production de corps jaune ni de follicules hémorragiques.

Le vagin est ouvert et le frottis vaginal contient de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : Même effet que pour la solution A.

EXAMEN DES GREFFES :

La greffe gauche est sensible.

La greffe droite a légèrement grossi.

Le 4 novembre 1935, *la greffe gauche* est sensible et légèrement augmentée de volume. Depuis le 2 novembre, elle a environ 2 cm. 1/2 de diamètre.

La greffe droite est peu modifiée, à peine palpable.

La malade a été un peu fatiguée, elle a quelques nausées, son poids est stationnaire.

Le 20 novembre, *la greffe gauche* diminue de volume.

La greffe droite a augmenté de volume un peu avant puis a diminué également.

Le 1^{er} décembre, les greffes sont un peu sensibles.

La malade pèse 73 kgr. 500.

Elle n'a pas de bouffées de chaleur, mais au moment où les greffes diminuent de volume, elle ressent des palpitations et a de l'insomnie. Lorsque les greffes diminuent de volume, les pertes blanches augmentent.

OBSERVATION 8.

M^{me} Min..., âgée de 37 ans, vient consulter le 13 juin 1936.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La malade a subi une hystérectomie totale pour fibrome de l'isthme et kyste de l'ovaire gauche, faite par le Professeur Proust, le 25 février 1935. La malade a été greffée.

Au mois de juin, les greffes n'ont pas encore fonctionné.

La malade qui pesait 50 kgr. au mois de février, pèse actuellement 54 kgr. 700.

A L'EXAMEN :

Le 13 juin 1935, montre *une greffe droite* à peine palpable.

La greffe gauche d'environ 1/2 cm. de diamètre; siège immédiatement au-dessous du tiers supérieur de la grande lèvre.

Les 13, 14, 15, 17, 19 juin 1935, on injecte à chaque fois 100 unités de mitosine, en tout 600 unités.

Après les 3 premières injections, la malade s'est sentie fébrile mais n'a pas pris sa température, le 20 juin, les greffes ne sont pas modifiées, la malade a de plus en plus de bouffées de chaleur.

Le 4 juillet, l'état local des greffes n'a pas changé.

Les 4, 5, 6, 8, 10 juillet, on fait un traitement progressif et on injecte en tout 440 unités de mitosine.

Le 11 juillet, 1^{re} *extraction de mitosine urinaire* :

Solution A : Développement très net de l'ovaire ; il y a formation de follicules sans production de corps jaune ni de follicules hémorragiques. Le vagin est ouvert et le frottis vaginal révèle de nombreuses cellules kératinisées.

Solution B : ne donne aucune réaction.

Le 18 juillet, la malade a présenté une température à 38° après les 3 dernières piqûres ; après la 5^e, les greffes sont devenues un peu sensibles.

Les 5, 6, 7, 8, 9 août, on injecte à chaque fois 10 unités de mitosine.

La malade pèse 58 kgr.

Les greffes sont sensibles, mais pas de modification de volume.

Le 12 septembre, la malade a été un peu fatiguée, après la dernière piqûre.

La malade a toujours des bouffées de chaleur mais moins fréquentes ; elle a souvent des vertiges.

Les greffes sont sensibles et semblent grossies surtout à gauche.

La malade pèse 59 kgr.

Les 11, 12, 13, 14, 15 et 16 septembre on injecte à chaque fois 10 unités de mitosine.

Le 23 septembre, *la greffe gauche* est sensible.

Il n'y a pas de changement de l'état général.

Le 7 octobre, *la greffe gauche* a augmenté de volume et est devenue sensible.

Les vertiges, les étourdissements et les bouffées de chaleur ont diminué.

La malade pèse 62 kgr. 200.

Les 7, 9, 11 octobre, on injecte à chaque fois 100 unités de mitosine.

Le 14 octobre, *la greffe gauche* n'a pas bougé.

La greffe droite a grossi depuis 3 jours ; elle est très sensible.

Les piqûres ont provoqué moins de fatigue.

La malade a peu de bouffées de chaleur.

Le 7 novembre, *la greffe gauche* a augmenté de volume à partir du 15 octobre.

la greffe droite a augmenté, elles ont diminué depuis 8 jours ; les deux sont très sensibles.

L'état général est amélioré.

Il n'y a plus de bouffées de chaleur, ni de vertiges.

La malade aurait diminué de poids (60 kgr.) puis augmenté de nouveau : 61 kgr. 500.

Le 13 janvier 1936, les greffes fonctionnent mais sont moins grosses que les mois précédents. Le 13 *la greffe droite* est surtout augmentée de volume.

La malade présente un bon état général ; elle n'a pas de bouffées de chaleur, quelques vertiges.

Elle pèse 61 kgr. 100.

Le 3 février, les greffes sont petites, la droite à environ 1/2 cm., la gauche a un volume à peu près égal.

Il n'y a pas d'atrophie vulvaire, le vagin est normal.

Les 3, 4, 7, 10, 13 et 17 février, on fait un traitement progressif et on injecte en tout 440 unités de mitosine.

Le 13 février, les greffes ne sont pas modifiées.

La malade a des bouffées de chaleur très marquées, des vertiges.

La malade n'a présenté aucun troubles après la piqure.

Le 27 février, *la greffe gauche* est nettement augmentée de volume et sensible.

La malade n'a pas de bouffées de chaleur.

La greffe droite n'est pas modifiée.

Les 16, 18, 19, 20, 25 et 27 mars, on pratique un traitement progressif, et on injecte en total 320 unités de mitosine.

L'exploration cyto-hormonale dans les greffes ovariennes faites au niveau de la vulve.

L'exploration cyto-hormonale nous a permis de démontrer que des greffes ovariennes vulvaires sont susceptibles de sécréter de la follicule et de la lutéine.

L'observation suivante a été publiée par Moricard et Palmer.

Du point de vue clinique elle a permis d'isoler un syndrome pathologique nouveau : *le mitosinisme lutéo-hémorragique*.

Nous n'aurons ici en vue que l'exploration de la fonction de l'ovaire greffé.

M^{me} G..., 26 ans, est examinée d'urgence par Palmer le 26 juillet 1925 pour une crise douloureuse abdominale violente.

Antécédents. — Elle a été réglée à 17 ans, les règles duraient 3-4 jours et étaient douloureuses, douleurs siégeant à gauche, ne survenant pas à chaque menstruation et paraissant avoir un caractère remarquable : elle souffrait une règle sur deux toujours du côté gauche.

Elle a eu un enfant en février 1934. Pendant la grossesse, céphalée quotidienne, vomissements très fréquents pendant les trois premiers mois ; pendant la grossesse, les rapports sexuels ne déclanchèrent plus de crises douloureuses.

Elle a nourri l'enfant pendant quatre mois, seul le sein gauche a eu une sécrétion normale, le sein droit ayant une sécrétion pres-

que nuie. Malgré le sevrage déjà ancien de plus de deux ans, il persiste une sécrétion lactée mise en évidence par l'expression mammaire.

Après son retour de couches, les règles et les crises douloureuses reprirent leurs caractères habituels, les céphalées sont fréquentes. Depuis son mariage elle a eu des crises hystériformes sans perte de connaissance.

1^o *Hémorragie intrapéritonéale.* — Brusquement, le 24 juillet, elle est prise de douleurs très vives, généralisées à tout le bas ventre, ayant nécessité la morphine ; les dernières règles précédentes sont du 9 au 13 juillet, normales.

La malade a déjà eu de nombreuses crises analogues, mais moins violentes. En particulier, les rapports sexuels, qui provoquent sur le moment une douleur médiane supportable, sont souvent suivis, au bout d'une ou deux heures, d'une crise douloureuse latérale, tantôt à droite, tantôt à gauche, qui dure souvent la journée entière. Ces crises existent depuis son mariage (depuis 5 ans).

A l'examen, l'utérus est en rétroversion simple, le cul-de-sac du Douglas est extrêmement douloureux, l'annexe gauche paraît grosse et sensible. La température est à 37°6 et le pouls à 100. On pose le diagnostic d'hémopéritonitis probable et on évoque la possibilité d'une origine ovarienne.

Opération le même jour (Palmer). — Ether, laparatomie médiane sous-ombilicale. A l'incision du péritoine, il s'écoule du liquide séro-sanguinolent. L'utérus est en rétroversion, mais paraît sain, ainsi que les trompes. L'ovaire droit est micropolykystique. L'ovaire gauche est gros, d'aspect œdémateux, avec une saillie violacée, du volume d'une grosse noisette, d'où sort un peu de sang.

On pratique successivement : 1^o la castration gauche ; 2^o la castration droite ; 3^o la fixation utérine à la Pestabozza, le pli vésico-utérin décollé assurant à la fois la fixation et la péritonisation ; 4^o l'appendicectomie avec enfouissement d'un appendice un peu turgescents ; 5^o l'auto-greffe ovarienne dans les grandes lèvres avec deux tranches minces de l'ovaire droit.

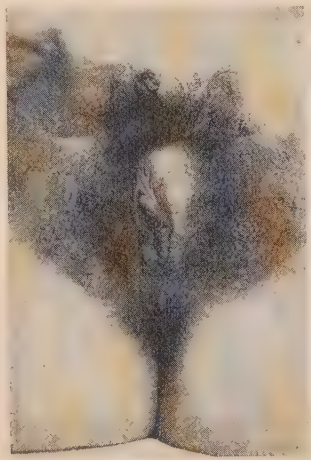
Suites opératoires normales, la malade rentre chez elle le 12^e jour.

A la suite de son opération la malade ne souffre plus de l'abdomen, les céphalées sont moins fréquentes, son caractère est plus stable et elle se trouve moins nerveuse, elle ne zézaie plus. A partir du 15 septembre, il existe des bouffées de chaleur très nombreuses et qui incommode beaucoup la malade.

2° *Le développement des greffes vulvaires.* — Les autogreffes ne se modifient pas jusqu'en novembre ; elles gonflent *toutes deux à la fois* le 10 novembre ; quinze jours après, les règles apparaissent pour la première fois et durent du 26 au 30 novembre, sans caillots ni douleurs ; les greffes diminuent de volume quand le sang commence à venir, les bouffées de chaleur disparaissent à ce moment.



1



2

FIG. 31.

1. arrêt de fonction de la greffe.
2. fonction de la greffe gauche.

Vers le 6 décembre, *la greffe droite* gonfle et devient grosse comme une noix ; les deuxièmes règles surviennent du 21 au 25 décembre, avec quelques caillots ; les greffes diminuent de volume quelques heures après le début des règles.

3° *Hémorragie dans la grande lèvre gauche.* — Le 7 janvier, la greffe gauche se met à grossir ; le 8 janvier, à 9 heures du soir, et, semble-t-il, sans aucune cause provocatrice, la malade, couchée, ressent brusquement une *douleur vive dans la grande lèvre gauche*, comme un fort coup de poing, dit-elle ; le lendemain elle ne peut se tenir assise, à cause de la douleur ; elle constate que sa grande lèvre est ecchymotique.

A l'examen, le 10 janvier, on constate, en effet, des ecchymoses le long de la partie moyenne ; elle a environ 4 cm. de diamètre, sa saillie déforme la vulve. L'utérus est normal. Les recherches san-

guines montrent un temps de saignement de 2 minutes $1/2$, un temps de coagulation de 4 minutes $1/2$ à la seringue, 7 cm. $1/2$ tube à hémolyse. La formule sanguine est normale. L'examen général reste négatif, il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire ou splénique. La tension artérielle est de 12-6 $1/2$. Une radiographie du crâne de profil montre une selle turcique normale.

Pendant une dizaine de jours la malade se plaint de quelques bouffées de chaleur, elle n'en avait pas eu depuis que ses greffes s'étaient périodiquement développées.

Le 21 janvier, les règles apparaissent et durent 5 jours avec caillots. Des prélèvements de muqueuse utérine ont été pratiqués 11 jours et 2 jours avant les règles.

4° *Arrêt progressif de la fonction des greffes.* — Le 1^{er} février, elle a une émotion violente, en tombant dans un escalier ; le 5 février, des règles apparaissent et dureront jusqu'au 12.

Le 1^{er} mars, sa greffe droite gonfle ; le 3 mars, les règles surviennent ; le 5, à la suite d'une émotion brutale (mort subite d'une amie opérée), ses règles s'arrêtent, la greffe droite reste grosse.

Le 5 avril, les règles reviennent, mais peu abondantes et ne durent qu'un jour. L'apparition des règles n'a pas été précédée d'un développement des greffes qui sont toutes deux palpables et ont environ 1 cm. de diamètre. Des bouffées de chaleur ont réapparu vers le 15 avril. En mai, la malade n'a pas eu à nouveau ses règles.

A l'examen, la greffe droite est nettement perceptible, elle a environ 1 cm. de diamètre, puis en avril son volume reste stable. La greffe gauche est à peine palpable. Il n'y a pas eu de gonflement localisé ; l'utérus est normal ; le sein droit sécrète toujours. La malade se plaint d'une *céphalée constante* gravative, surtout au-dessus des yeux. Elle s'est remise à zézayer ; elle est très nerveuse et agitée.

Des radiographies stéréoscopiques du crâne et un examen ophtalmologique pratiqués dans le Service de neuro-chirurgie du D^r Clovis Vincent ne montrent rien d'anormal.

Examen anatomo-pathologique de l'ovaire.

Les trompes sont normales. L'ovaire droit est un peu micropolykystique.

L'ovaire gauche montre, à la section passant par la bosselure saignotante : 1° un corps jaune jeune et hémorragique, saignant par

l'orifice de rupture du follicule ; 2° des corpora albicantia et des follicules atréiques à différents stades ; 3° un œdème du stroma.

Histologiquement, on trouve, en effet, dans l'ovaire gauche un massif de cellules épithéliales, qui, par sa topographie d'ensemble, est celle d'un corps jaune jeune.

Les cellules sont volumineuses ; leur cytoplasme est relativement clair ; le noyau est généralement ovalaire et possède un ou deux volumineux nucléoles, la chromatine est poussièreuse, le noyau a les caractères du noyau des cellules lutéiniques.

Certains éléments sont manifestement dégénératifs, d'autres, au contraire, sont hypertrophiques, certains ont un aspect fusiforme.

L'ensemble de ces éléments épithéliaux est pénétré par de très nombreux vaisseaux qui viennent du tissu conjonctif, pénètrent entre les cellules épithéliales et leur donnent une organisation endocrinienne.

Normalement, dans le corps jaune humain, on peut retrouver dans la partie périphérique les cellules thécales. Ces éléments sont ici très difficiles à identifier, et, à ce niveau, on constate la présence de mitoses, qui font ici normalement défaut, lors de la transformation lutéinique normale des cellules granuleuses. La transformation lutéinique semble englober les cellules thécales et les cellules granuleuses. Normalement, dans le corps jaune humain, il y a persistance des cellules thécales qui ne subissent pas la transformation lutéinique.

L'organisation relative du tissu conjonctif et du tissu épithélial reste cependant normale et comparable à celle que l'on observe dans un corps jaune jeune, mais un point est anormal, c'est l'importance des travées conjonctives qui forment l'axe de certains de ces massifs épithéliaux, ce qui donne à l'ensemble un aspect qui, par certains points, est comme papillomateux.

Le stroma ovarien est œdémateux. Dans le cortex ovarien on trouve quelques follicules primordiaux et quelques follicules atréiques.

Dans l'ensemble. ces images sont celles d'un corps jaune jeune, où la pénétration vasculaire de la granulosa est irruptive, ce qui s'accompagne de quelques anomalies d'organisation relative du tissu conjonctif et des éléments cellulaires épithéliaux.

Explorations cyto-hormonales
(folliculinique et folliculutéinique).

Chez cette malade, pendant le cycle où s'est produit l'hémorragie dans la grande lèvre, nous avons pratiqué à deux reprises l'exploration cyto-hormonale par l'étude de fragments de muqueuse utérine.

Le premier prélèvement a été pratiqué le 10 janvier, 36 heures

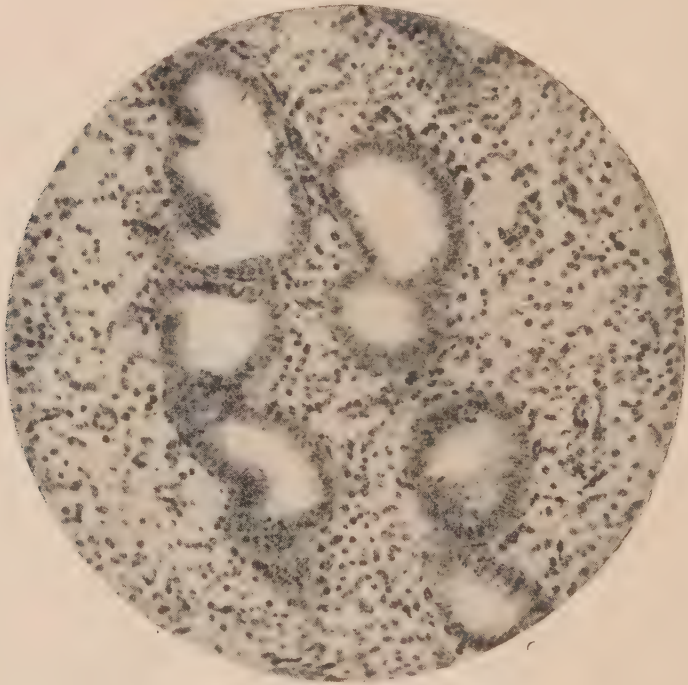


FIG. 32. — *Muqueuse utérine en état folliculinique.*
(activité du follicule ovarien).
Biopsie du 18 janvier.

après l'hémorragie dans la grande lèvre, 11 jours avant les règles. Il montre la présence de tubes glandulaires hélicine à épithélium cylindrique haut, à noyaux généralement médians de forme ovulaire ; la présence de mitoses nombreuses et d'œdème du chorion.

L'ensemble de cet état caractérise *un effet folliculinique* et permet de ce fait de conclure à la présence d'une action folliculinique qui est conditionnée par l'activité sécrétoire de la thèque interne du follicule en développement, la preuve du développement folliculaire étant ici démontrée par l'augmentation kystique de volume de la greffe.

Le deuxième prélèvement a été pratiqué le 18 janvier, deux jours avant les règles, dix jours après l'hémorragie dans la grande lèvres. Il montre l'existence de tubes glandulaires ayant une activité sécrétoire manifeste, l'ensemble du tube glandulaire étant, par ailleurs, très modifié, et ayant un bord *festonné* ; l'épithélium est haut, le noyau a tendance à être basal, le vacuome tend à se disperser et l'aspect de la cellule est mucicarminophile. Cet état permet de conclure à une *double action folliculinique et lutéinique*. On peut en déduire l'existence d'une sécrétion de lutéine par la greffe, ce qui permet de conclure qu'il y a eu dans la greffe *transformation lutéinique de la granulosa*, ce qui s'est accompagné d'hémorragie dans la grande lèvres.

L'hormonurie.

Nous avons fait ici deux extractions hormonales : une le 22 février à la dose de 100 cm³, l'extrait a été toxique ; à la dose de 15 cm³, il a été inactif. Une deuxième extraction, faite le 30 avril 1936, a donné un extrait inactif à la souris impubère pour des doses correspondant à 100 et à 15 cm³ d'urine, une troisième le 27 avril.

Dans ces conditions, de ces extractions aux périodes où elles ont été faites, on peut conclure qu'il n'y a pas d'augmentation de l'élimination urinaire de mitosine. Nous devons insister à nouveau sur une notion qui nous est apparue comme fondamentale. La mesure des éliminations urinaires hormonales n'apporte aucune mesure de l'activité sécrétoire d'un parenchyme endocrinien. Les conditions des éliminations hormonales urinaires nous sont encore inconnues.

L'étude histopathologique comparative des effets provoqués expérimentalement par l'injection de mitosine et d'un état de lutéinisation hémorragique a conduit Moricard et Palmer à isoler dans le groupe des hémorragies

ovariennes une maladie d'origine antéhypophysaire et qui a été désignée par le terme mitosinisme lutéohémorragique.

Dans le chapitre des explorations de la fonction des

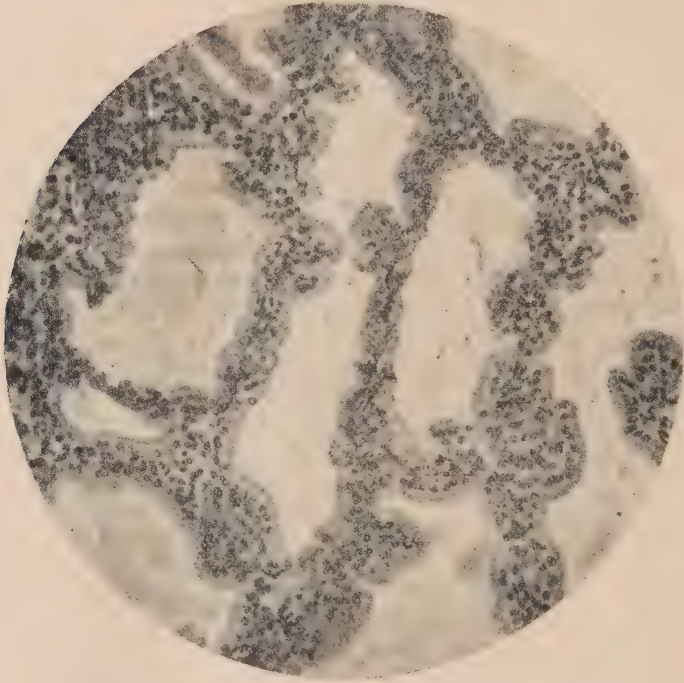
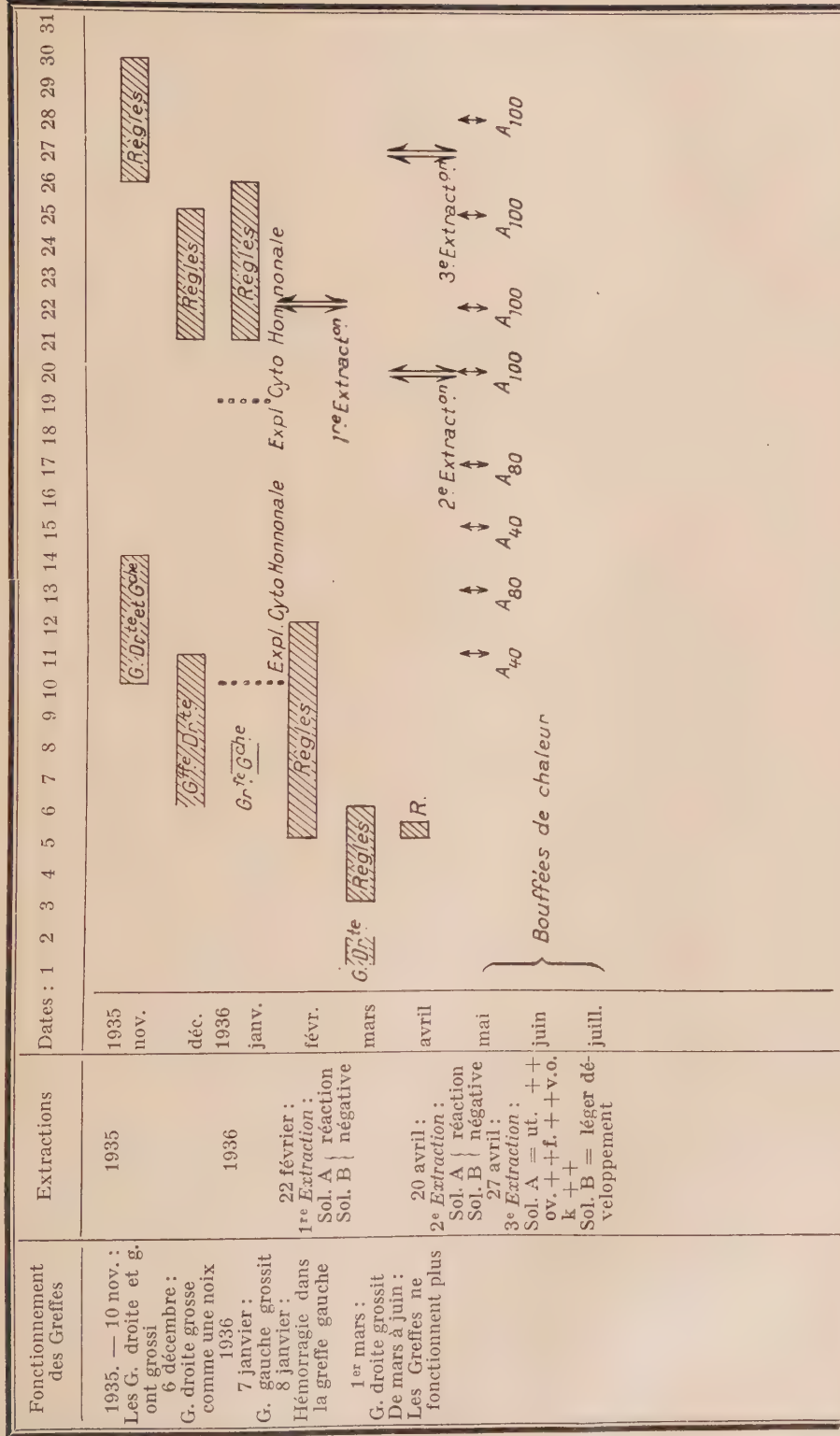


FIG. 33. — *Muqueuse utérine en état folliculino-lutéinique.*
(activité du corps jaune).

greffes ovariennes cette observation apporte la preuve de l'existence d'une sécrétion folliculinique et lutéinique de l'ovaire greffé.

Mme G..., 26 ans. Castration bilatérale avec Greffes ovariennes, le 26 juillet 1935.



Développement folliculaire provoqué dans l'ovaire humain en greffe vulvaire par injection de mitosine d'origine urinaire.

L'étude des greffes ovariennes nous a permis de poser les critères de l'existence du développement dans les greffes vulvaires ; ce sont : les variations de volume dans la greffe qui passe d'un diamètre d'environ 1 cm. à un diamètre égal ou supérieur à 3 cm., puis revient à son état antérieur. La ponction des follicules développés montre la présence de liquide folliculaire où l'on peut caractériser la présence de la folliculine par la production de la réaction d'Allen-Doisy chez la souris impubère ou castrée (Moricard et Bermi) (1).

Il y avait deux possibilités : ou bien déclancher l'entrée en fonction de greffes qui n'avaient pas encore fonctionné, ou bien faire réapparaître la fonction de greffes qui avaient cessé de fonctionner. Les observations publiées par M. le Professeur Proust et M. Moricard en 1935 à l'Académie de

(1) En 1932, pour une greffe kystique, Douay écrit : « le liquide kystique prélevé par ponction 9 mois après l'opération contenait une forte proportion d'hormone folliculaire. La réaction d'Aschheim-Zondek sur la souris femelle fut nettement positive. » Douay parle de réactivation de la greffe par la folliculine sans préciser, en quoi consiste cette réactivation. Il admet que la folliculine provoque le développement ovarien, Douay confond réaction d'Aschheim-Zondek et réaction d'Allen-Doisy. C'est ce qui explique que Douay pense que la folliculine provoque le développement folliculaire dans l'ovaire, ce qui n'a jamais été démontré.

Chirurgie, ont précisé la possibilité de provoquer le développement des greffes ovariennes par injection de mitosine d'origine urinaire.

Chez les malades greffées après 30 ans, la prise des greffes est inconstante. Chez des malades greffées et dont les greffes ont toujours fonctionné, après quelques années (3 ou 4 ans), les greffes cessent constamment de fonctionner, ce qui est démontré par l'absence de modification de volume périodique et l'apparition des bouffées de chaleur. On a donc ainsi des ovaires dans un état très déterminé, dont on peut aisément constater par la palpation et la fonction les variations morphologiques.

Dans ces études, il était très important d'acquérir une connaissance précise de l'activité des extraits à utiliser. Ceux qui nous ont servi ont été obtenus à partir d'urine de femme enceinte par précipitation benzoïque, suivant la méthode de Funk et purifiés par précipitations alcooliques fractionnées (1).

Les complexes hormonaux déterminent, à la dose de 10 à 20 γ , des effets mitolutéiniques, l'hormone active étant associée dans une proportion difficile à déterminer à des matières inertes.

L'unité mitolutéinique (Moricard) est caractérisée par la production de développement folliculaire suivi de *maturation ovocytaire avec lutéinisation* chez la souris impubère de 6 à 8 gr.

Production de développement folliculaire chez la femme par injection de mitosine.

Chez une de nos malades qui a été suivie pendant plus d'une année, on a pu, à deux reprises, provoquer le développement folliculaire et la reprise de fonction des greffes.

(1) Extrait réalisé par Byla (antélobine).

Une première fois les greffes avaient cessé de fonctionner depuis septembre 1934 ; leur diamètre était d'environ 1/2 cm. et la malade se plaignait de nombreuses bouffées de chaleur. Après l'injection d'environ 120 unités de mitosine, il y a eu en février une augmentation très marquée du volume de la greffe droite dont le volume a atteint environ 2 cm. 1/2. En mars, la greffe gauche est entrée soudainement en fonction et par ponction on a retiré du liquide folliculaire qui, injecté à la souris, a provoqué l'ouverture du vagin avec kératinisation vaginale.

En décembre les greffes n'ont pas, depuis 8 mois, subi de modifications morphologiques importantes, elles restent atrophiées et ont environ 1/2 cm. de diamètre ; elles sont palpables, parfois sensibles. Par période la malade a des bouffées de chaleur. En décembre, on injecte 340 unités mitoluténiques de mitosine d'urine de femme enceinte.

Le 11 janvier, l'augmentation de volume de la greffe est évidente, les modifications morphologiques sont telles que la ponction n'est pas pratiquée.

La malade est revue en mars 1936, les greffes n'ont pas à nouveau fonctionné, la greffe droite est en régression progressive.

M^{me} Ch..., 27 ans, salpingite-appendicite.

Hystérectomie subtotale le 21 août 1931 avec greffes (Lapeyre). Le 25 mai 1932, les greffes commencent à fonctionner d'abord à gauche, puis à droite. Le 18 octobre 1932, la greffe droite est du volume d'un œuf de poule ; très douloureuse, elle est ponctionnée (Douay). Ce liquide a un aspect hémorragique ; il est examiné au laboratoire, il est amicrobien (Bulliard).

De novembre 1932 à septembre 1934, les greffes ont bien fonctionné, souvent elles ont grossi simultanément.

En août, la malade a de gros ennuis (elle est abandonnée par son mari). Les greffes ne fonctionnent pas.

En septembre 1934, les greffes se sont atrophiées, elles sont restées palpables, non sensibles, la gauche un peu plus volumineuse

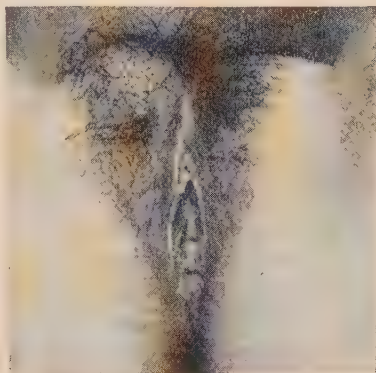
que la droite, les greffes ont environ $1/2$ cm. de diamètre. La malade a de nombreuses bouffées de chaleur.

En décembre 1934, les 3, 4, 5, 6, 7 et 8, on pratique chaque jour une injection de mitosine, en tout 60 unités-souris.

Après la première injection, la température est montée à 39° .



1



2



3

FIG. 34. — Développement d'un follicule ovarien provoqué par l'injection de mitosine.

1. avant le traitement l'ovaire n'a pas fonctionné depuis 7 mois.
2. Développement d'un follicule ovarien dans la greffe droite.
3. régression d'un follicule développé.

Après la 6^e piqûre, le 15 décembre, les greffes sont un peu sensibles ; la gauche est un peu plus volumineuse que la droite, mais il n'y a pas de développement manifeste. Les bouffées de chaleur diminuent.

En janvier 1935, on reprend le même traitement les 17, 18, 19, 21, 22 et 23 (60 unités-souris). Le traitement est bien supporté.

A la fin du traitement, la greffe droite augmente de volume et atteint son maximum aux environs du 1^{er} février ; elle a le volume d'un œuf de pigeon. La malade gênée pour marcher ne vient pas à l'hôpital. Au dire de la malade, cette greffe a augmenté de volume comme elle ne l'avait pas fait depuis 2 ans.

Le 25 février, la greffe droite a environ 2 cm. 1/2 de diamètre. Les bouffées de chaleur ont disparu, la malade est très nerveuse, les seins sont douloureux.

Cette modification morphologique permet de conclure à l'existence du développement folliculaire de la greffe droite.

On ne fait aucun traitement.

Le 18 mars, la greffe gauche est très volumineuse, elle a 5 cm. de haut sur 3 cm. 1/2 de large. Par ponction on retire environ 2 cm³ de liquide faiblement hémorragique ; on l'injecte à une souris impubère ; il provoque l'ouverture du vagin avec présence de cellules épithéliales et de cellules kératinisées dans le frottis vaginal. L'ovaire n'est pas modifié. Le liquide injecté est donc du liquide folliculaire hémorragique, il contient de la folliculine.

En avril et mai, les greffes n'ont pas subi d'augmentation importante de volume.

Le 6 mai, la greffe gauche a 2 cm. de diamètre et la malade n'a pas de bouffées de chaleur.

En juin, les greffes cessent à nouveau de fonctionner, elles diminuent progressivement de volume, les bouffées de chaleur réapparaissent.

Le 17 juin, la greffe gauche a environ 1 cm. de diamètre, la greffe droite a environ 1/2 cm. de diamètre et les deux greffes sont sensibles à la palpation.

On reprend le traitement les 17, 18, 19, 20, 21 et 22 juin. Après la première et la deuxième piqûre, la température est montée à 38° sans malaises (on a injecté en tout 120 unités-souris).

Le 24 juin, les greffes n'ont pas augmenté de volume.

Le 8 juillet, les greffes n'ont pas augmenté de volume, mais elles sont un peu sensibles.

Le 25 juillet 1935, l'état des greffes est stationnaire, il y a quel-

ques bouffées de chaleur. On reprend le traitement les 25, 26, 27, 28, 29 et le 30 juillet à raison de 20, 20, 40, 40, 80 et 100 unités-souris, en tout 300 unités-souris.

Le 1^{er} août, la malade a très bien supporté les injections, elle n'a pas eu de malaises, les greffes n'ont pas nettement augmenté de volume, mais elles sont devenues sensibles et les bouffées de chaleur ont disparu.

Le 9 septembre, les deux greffes ont environ 1/2 cm. de diamètre, la greffe gauche paraît un peu plus grosse. On fait une injection locale de 20 unités-souris dans la région de la greffe gauche.

Le 12 septembre, pas de modification de la greffe qui a reçu l'injection. Aux environs du 20 septembre, la greffe droite aurait été plus sensible.

Le 8 octobre, les deux greffes sont palpables, de volume sensiblement égal et leur diamètre est inférieur à 1 cm., elles sont un peu sensibles à la palpation, la malade se plaint de bouffées de chaleur.

En novembre, il n'y a pas de modifications importantes du volume des greffes qui ont été un peu plus sensibles vers le 20 novembre.

Le 16 décembre, les deux greffes ont un diamètre à peu près égal, qui n'atteint pas 1 cm., la greffe droite est cependant plus facilement palpable que la gauche. Les deux greffes sont légèrement sensibles. Depuis juin, c'est-à-dire depuis 7 mois, il n'y a pas eu de développement périodique normal des greffes ni de variation importante du volume des greffes. A la suite des traitements, les greffes ont été un peu plus sensibles à la palpation, mais n'ont pas subi d'augmentation marquée de volume comme on l'observe lors du développement folliculaire, et leur diamètre est resté inférieur ou égal à environ 1 cm.

Les 16, 17, 19, 21 et 23 décembre, la malade a reçu successivement 20, 40, 80, 100 et 100 unités-souris de mitosine, en tout 340 unités. A la fin du traitement, la malade a été très fatiguée; elle a eu 39°, des vomissements et de la diarrhée. Les greffes sont devenues plus sensibles, surtout la droite, et le 11 janvier l'augmentation de volume de la greffe droite est évidente; elle a environ 4 cm. de diamètre; elle est sensible et elle saille sous la peau.

On peut conclure par cette modification morphologique évidente qu'il y a eu développement folliculaire. Il n'a pas été pratiqué de ponction. La greffe est photographiée le 14 janvier 1936.

En février, la greffe droite diminue progressivement de volume.

En mars, elle a environ 1/2 cm. de diamètre, la greffe gauche est palpable. Il y a des bouffées de chaleur. On peut conclure à l'arrêt de développement périodique des greffes.

Le développement folliculaire a été provoqué en janvier par l'injection de mitosine ; depuis il n'y a pas eu de développement folliculaire.

En résumé, l'injection de mitosine d'urine de femme enceinte a permis de déclencher le développement folliculaire dans des ovaires greffés et qui avaient cessé de fonctionner. Le développement folliculaire est démontré par les modifications morphologiques des greffes et par la ponction des follicules développés, la caractérisation des propriétés du liquide folliculaire qui provoque une réaction d'Allein-Doisy positive.

Le traitement subi par la malade a été progressivement croissant. Lors de la reprise de fonction des greffes, en janvier 1935, une dose d'environ 100 unités par série a été suffisante. En décembre 1935, une dose d'environ 300 à 400 unités-souris a été nécessaire. La quantité de complexe hormonal injecté a été limité par les réactions générales qui peuvent suivre les injections.

Dans l'état actuel de purification des complexes hormonaux d'origine urinaire, on peut considérer que la quantité pondérale de mitosine injectée est de l'ordre de quelques milligrammes.

Il est actuellement difficile de déterminer quelles sont les doses d'hormone nécessaires pour provoquer le développement folliculaire, la maturation ovocytaire et la formation de corps jaunes dans l'ovaire humain. Il s'agit ici de réactions d'additions chez des femmes non hypophysectomisées. Il est de toute évidence que l'ovaire a une réceptivité très variable au cours de la vie génitale de la femme. Cette observation démontre que l'injection de mitosine

urinaire permet de provoquer le développement folliculaire dans des greffes qui ne subissent plus de développement folliculaire périodique. Cette observation est la première où l'on ait réalisé le développement folliculaire dans l'ovaire humain au moyen de l'injection de mitosine.

Conclusions sur le cycle génital de la femme.

Dans l'ovaire humain, les modifications du vacuome sont analogues à celles qui ont été décrites par M. Moricard chez les rongeurs.

Au cours de l'ovogénèse on a trois stades fondamentaux :

- 1° L'accroissement de l'ovocyte conditionné par la fonction des cellules de la couronne folliculaire ;
- 2° Le repos ovocytaire conditionné par la fonction des cellules de la couronne ovocytaire.
- 3° Le déclenchement de la méiose qui est conditionné par l'activité de la couronne radiaire.

Les tissus endocriniens de l'ovaire sont :

- 1° La thèque interne ou glande œstrale du follicule ovarien ;
- 2° Les cellules granuleuses après transformation lutéinique (corps jaune).

Cellules thécales et cellules lutéiniques sécrètent des hormostérones (folliculine, lutéine) ; elles contiennent des lipoïdes (stérol).

Dans le follicule en développement, les cellules granuleuses sécrètent le liquide folliculaire qui est un résidu vitellin à fonction méiogène. Le liquide folliculaire a la valeur d'une sécrétion externe.

Sur la fonction génitale.

L'étude du cycle génital conduit à isoler quatre état de fonction :

- 1° Un état de préfécondation, précède l'ovulation.
- 2° Un état de fécondation coïncide avec l'ovulation.
- 3° Un état de prénidation précède la menstruation.
- 4° Un état de menstruation ; il apparaît s'il n'y a pas eu fécondation.

1° *L'état de préfécondation* succède immédiatement à la menstruation ; il coïncide avec le développement folliculaire, la réparation de la muqueuse utérine et sa prolifération intense.

2° *L'état de fécondation* survient 10 à 15 jours après la menstruation précédente ; il correspond au déclenchement de la méiose auquel succède l'ovulation. Il peut y avoir alors fécondation : il y a sécrétion cervicale et tubaire.

3° *L'état de prénidation* se poursuit durant environ les 10 jours qui succèdent à l'ovulation.

Dans les conditions habituelles il y a absence de fécondation, dégénérescence de l'ovocyte, et présence du corps jaune dans l'ovaire. La muqueuse utérine entre en activité sécrétoire, ce qui est caractérisé par la dispersion du vacuome et la mucicarminophilie du pôle apical des cellules de l'épithélium utérin.

4° *L'état de menstruation* coïncide avec la régression du corps jaune ; il y a apparition d'hémorragies dans le chorion, puis chute de la muqueuse et reprise du cycle ovarien.

***Détermination des critères morphologiques
de l'action de la folliculine sur la muqueuse génitale.***

L'injection discontinue de benzoate de folliculine à la dose de 30 mgr. par mois nous a permis de réaliser une menstruation folliculinique périodique et d'apporter les critères morphologiques de l'action de la folliculine sur la muqueuse utérine :

- tube glandulaire de forme hélicine ;
- prolifération de l'épithélium, état condensé du vacuome.

Hormonémie et hormonurie.

Le mode de l'élimination des hormones par le rein reste indéterminé.

Le rein concentre les hormones qu'il élimine. L'hormonémie est de quelques γ par litre de sang et de dizaines de γ par litre d'urine.

Il existe une dissociation entre le maximum de la folliculinémie et le maximum de la folliculinurie. Il y a une coïncidence entre l'hormonurie maxima des folliculines et des mitosines et le déclenchement de la méiose.

La lutéinurie est discontinue, elle pourrait servir à caractériser la présence du corps jaune dans l'ovaire.

Exploration cyto hormonale.

L'étude de la muqueuse utérine apporte des critères précis de mesure quantitative et qualitative des sécrétions hormonales de l'ovaire.

L'effet folliculinique est caractérisé par la forme hélicine des tubes glandulaires, l'hyperplasie de l'épithélium glandulaire, l'absence d'activité sécrétoire (vacuome condensé, absence de mucicarminophilie, œdème du chorion).

L'effet folliculino-lutéinique est caractérisé par la sécrétion de l'épithélium glandulaire (vacuome dispersé, mucicarminophilie) et la forme festonnée des tubes glandulaires (épines conjonctives).

Etude de la fonction des greffes ovariennes.

CRITÈRES CLINIQUES DU DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE.

— Modification périodique du volume des greffes qui passent d'environ 1 cm. à 3 à 4 cm. de diamètre.

La ponction des follicules développés (présence de liquide folliculaire donnant une réaction d'Allen Doisy positive).

CRITÈRES ANATOMIQUES. — Présence de follicules mûrs dans l'ovaire greffé, ce qui est reconnu par l'étude histologique de la greffe.

CRITÈRES BIOLOGIQUES. — Les explorations hormonales urinaires n'apportent pas de données précises.

L'exploration cytohormonale a permis de prouver l'existence d'une sécrétion folliculinique et lutéinique dans un ovaire greffé.

Développement de l'ovaire.

Il a été démontré que l'injection de mitosine urinaire peut provoquer le développement folliculaire dans l'ovaire humain greffé au niveau de la vulve.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de la thèse,
P. MOCQUOT.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — RÉFÉRENCES DES PUBLICATIONS QUI SONT A LA BASE DE CETTE THÈSE

- MORICARD (R.). — Développement folliculaire provoqué dans l'ovaire humain en greffe vulvaire par injection de mitosine d'origine urinaire. *Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 422, juin 1936.
- Développement du tractus génital et menstruation folliculinaire par injection de benzoate de dihydrofolliculine. *Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 426, juin 1936.
- Développement mammaire et pigmentation provoquée chez la fillette après traitement folliculinique pour vulvite gonococcique. *Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 432, juin 1936.
- MORICARD (R.) et PALMER (R.). — Lutéinisation hémorragique déterminée par un trouble de sécrétion antéhypophysaire (mitosinisme lutéo-hémorragique). *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 435, juin 1936.
- MORICARD (R.). — Signes cliniques d'absence de sécrétion folliculinaire : l'atrophie des petites lèvres. *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 7, p. 526, juillet 1936.
- Les indications du traitement folliculinique dans la pathologie endocrinienne gynécologique : Cure des troubles trophiques vulvaires, vaginaux et cervicaux secondaires à la ménopause chirurgicale et spontanée. *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 7, p. 529, juillet 1936.
- Isolement clinique d'états pathologiques déterminés par une diminution de la réceptivité utérine à l'action de la folliculine (métrose de réceptivité). *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 7, p. 533, juillet 1936.
- L'exploration cyto-hormonale en gynécologie, V^e Congrès

français de Gynécologie, 18-21 mai 1936. *Revue française, de Gynécologie*.

II. — BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

- ALLEN (E.). — The œstrus cycle in the mouse. *The Anat. Rec.*, t. 21, p. 43, 1921.
- Ovogenis in the sexually mature mouse. *The Anat. Rec.* t. 21, p. 44, 1921.
- The oestrus cycle in the mouse. *American J. of Anat.*, t. 30, p. 297, 1922.
- ALLEN (E.) et DOISY (E. A.). — *J. A. M. A.*, t. 81, p. 819, 1923.
- ALLEN (E.). — *Am. J. of Anat.*, t. 32, p. 293, 1923.
- ALLEN (E.), FRANCIS (B. F.), ROBERTSON (U.), COLGATE (C. E.), JOHNSTON (C. O.), DOISY (E. A.), KOUNTZ (W. B.) et GIBSON (H. V.). — *Am. J. Anat.*, t. 34, p. 133, 1924.
- ALLEN (E.). — *Carnegie Instit. Washington*, t. 19, p. 1, 1927.
- ALLEN (W.). — *J. Biolog. Chem.*, t. 98, p. 591, 1932.
- AMATI. — Placenta und ovarialhormon. *Zentralbl. für Gynäk.*, t. 41, p. 2639, 1928.
- ASCHHEIM (S.). — *Zeutf. gyn.*, t. 39, p. 65, 1915.
- *Gessellschaft für Geburtshulfe und Gynakologie zu Berlin*, séance du 22 janvier 1926 ; *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, t. 90, p. 387, 1926.
- *Vortrag Berliner Mediz. Gesellschaft*, 24 nov. ; *Med. Klin. Berl.*, t. 22, p. 2023, 1926.
- ASCHHEIM (S.) et ZONDEK (B.). — *Klin. Wschr.*, an. 7, p. 8, 1928.
- ASCHHEIM (S.). — *Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne* (S. Karger, Edit. Berlin, 1933).
- BETHEL (S.) et GATEMBY (B.). — *J. of Obst. a. Gynecol. of the Brit. Empire*, p. 580, 1924.
- BIZOU (Y.). — *Autogreffes ovariennes*. Thèse Paris, 1932.
- BRINDEAU (A.), HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Contribution à l'étude quantitative des hormones préhypophysaire à action génitale dans les humeurs de la femme enceinte. *Presse médicale*, t. 35, p. 705, 1933.
- Diagnostic biologique du chorioépithéliome malin chez la femme après évacuation d'une môle hydatiforme. *C. R. Soc. Biol.*, t. 118, p. 46, 1935.

- BUTENANDT (A.). — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Weidmannsche, Edit. Berlin, 1931.
- *Nature*. London, t. 130, p. 238, 13 août 1932.
- CHAMPY (Ch.). — L'action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire. Caractère électif de cette action. *Archives de Morphol. génér. et expér.* Doin, Paris, 1922.
- CHAMPY (Ch.) et SEABORN. — Structure de l'ovaire de la jument et son cycle évolutif en dehors de la gestation. *C. R. Soc. de Biol.*, nov. 1923.
- CHAMPY (Ch.) et KELLER (Th.). — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. Doin, édit., Paris, 1928.
- CHYDENIUS (J. J.). — *Inst. pathol. de l'Univers. d'Helsingfors*, t. 4, p. 320, 1926.
- CLAUBERG (C.). — Die weibliche Sexualhormone. Springer, Edit., Berlin, 1933.
- COLLIP (J. B.). — *Ann. Int. Méd.*, t. 8, p. 10, 1934.
- COLLIP (J. B.), SELVE (H.) et THOMSON (D. L.). — *Nature*, t. 131, p. 56, 1933.
- COTTE. — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme (Etude physiologique, clinique et thérapeutique), 2^e édition. Masson, édit., Paris, 1931.
- COURRIER (R.). — Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère. *C. R. Soc. Biol.*, t. 90, p. 453, 1924.
- Nouvelles recherches sur la folliculine. Contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta. *C. R. Acad. des Sciences*, t. 179, p. 2192, 1924.
- Le cycle sexuel chez la femelle des Mammifères. Etude de la phase folliculaire. Thèse de Strasbourg, 1924.
- L'hormone folliculaire inhibe-t-elle l'hormone lutéinique ? *C. R. Soc. Biol.*, t. 99, p. 224, 1928.
- Les hormones sexuelles femelles. *C. R. Soc. Biol.*, t. 107, p. 1367, 1931.
- EHRHARDT (K.) et RUHL (H.). — *Arch. f. Gynäkol.*, t. 154, p. 293, 1933.
- EVANS (H. M.). — The function of the anterior hypophysis. Harvey lecture, t. 19, p. 242, 1924.
- EVANS (H. M.), MEYER (K.) et SIMPSON (M.), collaboration de SZARKA (A. I.), PENCHARZ (R.), CORNISH (R. E.), REICHERT (F. L.). — The growth and gonad stimulating hor-

- mones of the anterior hypophysis. *Memoirs of the University of California*. Berkeley, California, 1933.
- FELLNER (O.). — *Klin. Wschr.*, an. 12, p. 1374, 1933.
- FIESSINGER (N.) et MORICARD (R.). — De la signification et des conditions d'apparition d'effets de lutéinisation d'ovaire de souris impubère après injection d'extraits d'urine de femme ménopausique. *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 1602, 1934.
- Effet pur et massif de maturation folliculaire chez la souris impubère après injection d'extrait d'urine de femmes atteintes de cancer de l'utérus. *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 1604, 1934.
- FRANK (R.T.), FRANK (M.L.), GUSTAVSON (R.G.) and WEYERTS (W.). — Demonstration of the Female sex hormone in the circulating blood I Preliminary Report. *J. A. M. A.*, t. 85, p. 510, 1923.
- FRANK (R. T.). — Sex Endocrine Factors in blood and urine in health and disease. *J. A. M. A.*, t. 104, p. 1991, 1935.
- GIRARD (A.). — La chimie des hormones sexuelles. *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, t. 15, p. 562, 1933.
- GIRARD (A.), SANDULESCO (G.) et FRIDENSON (A.). — Sur l'absorption par la voie buccale de la folliculine et de son dérivé déshydrogéné. *C. R. Soc. Biol.*, t. 112, p. 964, 1933.
- GOORMAGHTIGH (N.). — Le corps jaune de la chienne gravide. *Arch. de Biol.*, t. 37, 1927.
- GORECKI. — Thèse Faculté de Médecine, 1935.
- HORRENBERGER. — Contribution à l'étude du follicule ovarique et du corps jaune chez la femme. Thèse de Strasbourg, 1927.
- KATZMANN (P. A.) et DOISY (E. A.). — *J. of Biol. Chem.*, t. 98, p. 739, 1932.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, t. 30, p. 1188, 1933.
- KAUFMANN (C.). — *Zentralbl. f. Gynäk.*, t. 56, p. 2058, 1932.
- *Zentralbl. f. Gynäk.*, t. 57, p. 42, 1933.
- KURZROK (R.), KIRKMAN (I. J.) et CREETMAN (M.). — Studies relating to time of human ovulation. *Amer. J. Obst. and Gynecol.*, t. 28, p. 319, 1934.
- LAQUEUR (E.). — *Klin. Wschr.*, an. 6, p. 390, 1927.
- LIPSCHUTZ (A.). — *Klin. Wschr.*, an. 14, p. 532, 1935.
- LOESER (A.). — *J. Obst. and Gynecol.*, t. 11, p. 86, 1934.
- LOEWE (S.). — *Klin. Wschr.*, an. 4, p. 1407, 1925.

- LOEWE (S.) et LANGE (F.). — *Klin. Wschr.*, an. 5, p. 1038, 1926,
LOEWE (S.), VOSS (H. E.), LANGE (F.) and WAHNER (A.). — *Klin. Wschr.*, an. 7, p. 1376, 1928.
- LONG (J. A.) et EVANS (H. M.). — *Mem. Univers. California*, t. 6, p. 1, 1932.
- MARANÖN (G.). — L'âge critique. Alcan, édit., Paris, 1934.
- MARRIAN. — *Physiol. Rev.*, t. 13, p. 185, 1933.
- MORICARD (R.). — Follicule en voie de transformation lutéinique avec ovule inclus en mitose de maturation. Définition de l'action des Mitosines A et B. *Soc. Anat.*, séance du 2 mars ; *Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. méd. chir.*, an. 10, p. 328-331, 1933.
- Etude des modifications de la zone de Golgi des cellules périovocytaires dans leurs rapports avec le développement de l'ovocyte et le déclenchement de la mitose de maturation précessive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le lapin (Note présentée par A. Gosset ; *C. R. Acad. des Sc.*, séance du 3 déc., t. 199, p. 1148-1450, 1934).
- Existence de relations entre la Mitosine gamétotrope, les modifications du vacuome radié et le déclenchement de la mitose réductionnelle précessive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le lapin (Note présentée par A. Gosset ; *C. R. Acad. des Sc.*, séance du 10 déc., t. 199, p. 1667-1669, 1934).
- MORICARD (R.) et VILA (J.). — De l'existence de deux maxima dans l'élimination urinaire de mitosine coïncidant respectivement avec la méiose et la menstruation. *Soc. d'Obst. et de Gynécologie*, n° 10, an. 24, p. 619-625, 1935.
- Existence de la couronne ovoocytaire et du vacuome radié chez la souris. Déclenchement de la 1^{re} mitose de maturation et de segmentation parthénogénétique de l'ovocyte par injection de mitosine. *C. R. Acad. des Sciences*, t. 201, p. 88, 1936.
- MORICARD (R.). — Méiose et mitosines. *Presse médicale*, n° 16, p. 314, 1936.
- Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. Th. Paris, 170 p. ; Labor, édit., 1934.
- MOULONGUET-DOLÉRIS (P.). — La glande à sécrétion interne de l'ovaire humain. Thèse de Paris, 1923.

- MULON (C.). — Essai critique sur les rôles physiologiques du corps jaune. Thèse Paris, 1917.
- PARAT (M.). — Contribution à l'étude morphologique et physiologique du cytoplasme. *Archives d'Anatomie microscopique*, t. 24, nos 2 et 3, p. 74 à 357, 1928.
- PHILIPP. — *Zentralbl. f. Gynäkol.*, t. 54, p. 450, 1930.
- PROUST (R.), MORICARD (R.) et PALMER (R.). — Effet du développement vaginal provoqué par injection de 30 milligrammes de benzoate de folliculine dans un cas d'atrophie secondaire à l'hystérectomie totale. *Bulletins et Mémoires de la Soc. nat. de Chirurgie*, 23 octobre 1935, t. LXI, n° 27.
- SCHICKELÉ (G.). — Action biologique du corps jaune et de la glande interstitielle de l'ovaire. *Gynécol. et Obst.*, t. 12, p. 97, 1925.
- SCHRÖDER (R.). — *Veit-Stoeckel Handb. d. Gynäk.*, t. I. J. F. Bergmann, Munich, 1928.
- SÉGUY (J.) et SIMONNET (H.). — Recherche de signes directs d'ovulation chez la femme. *Gynécol. et Obst.*, t. 28, p. 657, 1933.
- SELYE (H.), BACHMAN (C.), THOMSON (O. L.) et COLLIP (J. B.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, t. 31, p. 1113, 1934.
- SIEBKE. — *Zentralbl. für Gynäk.*, t. 54, p. 1734, 1930.
- SNOO (DE). — *Zbl. f. Gynäk.*, t. 52, p. 2703, 1928.
- SOBOTTA (J.). — *Anat. Hefte*, t. 8, p. 469, 1897.
- STIEVE. — *Zeits. f. Mikro Anat. Forsch.*, t. 6, p. 351, 1926.
- STOCKARD (C. R.) et PAPANICOLAOU (G. N.). — *Am. J. Anat.*, t. 22, p. 225, 1917.
- STRICHT (van der O.). — Etude comparée des ovules des Mammifères. *Arch. de Biol.*, t. 33, p. 229, 1923.
- WALDSTEIN. — *Zentralbl. f. Gynäk.*, t. 53, p. 1305, 1929.
- WATRIN (M.). — Etude histochimique et biologique du corps jaune de la femme. *Arch. de Méd. expér.*, t. 1, fasc. 2, 1924.
-

TABLE DES FIGURES

1. Follicule ovarien jeune.
2. Ovocyte en métaphase de 1^{re} mitose de maturation.
3. Ovocyte au repos dans un follicule en développement.
4. Ovaire humain avec corps jaune et follicules.
5. Paroi de follicule en développement.
6. Corps jaune (cellules lutéiniques).
7. Paroi de corps jaune humain.
8. Cellules ayant subi la transformation interstitielle.
- 9 et 10. Muqueuse utérine.
11. Sécrétion de l'épithélium tubaire.
12. Coupe en partie tangentielle d'un tube glandulaire (état condensé du vacuome).
13. Tube glandulaire de la muqueuse utérine en période d'activité du follicule ovarien.
14. Tube glandulaire de la muqueuse utérine en période d'activité du corps jaune.
15. Muqueuse en état d'activité sécrétoire.
16. Transformation deciduiforme.
17. Muqueuse en période d'activité sécrétoire.
18. Épithélium du col utérin.
19. Prolifération de l'épithélium cervical provoqué par la folliculine.
20. Atrophie de la muqueuse utérine après castration.
21. Muqueuse utérine après castration.
22. Prolifération et hémorragies provoquées par injection de benzoate de folliculine chez la femme ovariectomisée.
23. Développement de l'épithélium utérin provoqué par l'injection de benzoate de folliculine chez une femme ovariectomisée.
24. Cycle génital.
25. Prolifération de l'épithélium utérin et du chorion.
26. Cytologie de l'épithélium utérin en état de folliculino-lutéinique.
27. Schéma du cycle génital de la femme.
28. Cycle de fonction des greffes ovariennes bilatérales vulvaires.
29. Ponction du liquide folliculaire contenu dans un fragment d'ovaire en greffe vulvaire.

30. Coupe d'un follicule ovarien (ablation d'une greffe ovarienne vulvaire).
 31. Développement des greffes ovariennes vulvaires.
 32. Muqueuse utérine en état folliculinique (faible grossissement).
 33. Muqueuse utérine en état folliculinique (fort grossissement).
 34. Développement d'un follicule ovarien provoqué par l'injection de mitosine.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. INTRODUCTION.....	1
II. <i>Etude macroscopique des modifications cycliques de l'appareil génital de la femme</i>	4
III. <i>Etude histologique des modifications cycliques subies par l'ovaire au cours du cycle génital</i>	8
1° L'ovogénèse et le développement folliculaire..	8
2° Formation du corps jaune.....	13
3° Atrésie folliculaire.....	15
IV. <i>Etude cytologique de l'ovaire</i>	18
1° L'ovogénèse.....	18
2° Les cellules granuleuses et la sécrétion du liquide folliculaire.....	20
3° Les tissus endocriniens de l'ovaire.....	20
4° Etude cytologique de la cellule lutéinique....	21
5° Atrésie folliculaire.....	26
V. <i>Etude histologique des modifications cycliques subies par le tractus génital</i>	28
1° La muqueuse cervicale.....	28
2° La muqueuse utérine.....	29
3° Le cycle de la muqueuse du corps utérin	29
4° La muqueuse tubaire.....	33
VI. <i>Etude cytologique des modifications cycliques subies par l'épithélium du tractus génital</i>	35
VII. <i>Modifications cycliques subies par la musculature utérine et tubaire</i>	43
VIII. <i>Détermination des critères morphologiques de l'action de la folliculine sur les muqueuses génitales de la femme ovariectomisée</i>	44
1° Caractérisation histologique du développement de la muqueuse cervicale provoquée par l'injection de benzoate de folliculine chez une femme castrée	46
2° Réalisation du développement artificiel de la muqueuse du corps utérin. Menstruations folliculiniques périodiques chez une femme ovariectomisée	48

IX. Etude analytique et signification de l'hormonémie et des excrétiions hormonales chez la femme.....	59
1° Technique d'extraction hormonale.....	59
2° Titrage de la folliculine.....	60
a) Extraction de la folliculine à partir des urines.....	60
b) Extraction de la folliculine à partir du sang.....	61
3° Titrage des mitosines à partir des urines, précipitation alcoolique fractionnée des urines.....	63
X. De la notion d'unité.....	65
1° Unités hormonales, conditions d'expérimentation.....	70
XI. Hormonémie et hormonurie chez la femme normale au cours du cycle génital.....	75
1° Hormonémie.....	75
2° Hormonurie.....	76
a) Folliculine.....	76
b) Lutéine.....	78
c) Androstérone.....	78
d) Mitosines.....	79
XII. Hormonémie et Hormonurie en dehors de la période d'activité génitale chez l'enfant et à la ménopause.....	80
1° La ménopause.....	81
1. Folliculinémie. Folliculinurie.....	81
2. Mitosinémie. et mitosinurie.....	82
2° Interprétation des éliminations hormonales de la ménopause.....	84
XIII. L'équilibre hormonal de la gestation.....	87
1° Les équilibres hormonaux de la grossesse normale.....	88
a) Origine placentaire des hormones dites antéhypophysaires et dites ovariennes trouvées dans l'urine de femme enceinte.....	88
b) De l'activité biologique des hormones trouvées dans l'urine de femme enceinte.....	90
2° Les équilibres hormonaux de la grossesse anormale.....	90
Môle et chorio-épithéliome.....	91
XIV. Signification de l'hormonémie et de l'hormonurie chez la femme.....	92
XV. L'exploration cyto-hormonale.....	97
1° Le déficit folliculo-lutéinique.....	98
2° Critères cytologiques des actions hormonales..	100
a) Critère de l'action folliculinique.....	100
b) Critère de l'action folliculo-lutéinique....	103

3° La surcharge folliculinique.....	106
4° La surcharge lutéinique.....	107
5° La transformation déciduiforme.....	108
XVI. <i>Réceptivité utérine</i>	109
1° Conditions de la réceptivité utérine.....	109
2° Notion des degrés de réceptivité.....	109
3° Preuve de l'existence de variations des qualités qui conditionnent la réceptivité.....	112
4° Les troubles de la biréceptivité conditionnelle..	112
5° Variation génétique du degré de réceptivité..	113
6° Absence de réponse à une action hormonale sous l'influence d'un facteur humoral.....	114
XVII. <i>Variation du potentiel de prolifération locale et modifi- cations de l'organisation tissulaire</i>	115
XVIII. <i>Valeur et signification de l'exploration cyto-hormonale</i> ..	118
XIX. <i>Conception d'ensemble du cycle génital</i>	121
XX. <i>Etude de la fonction de l'ovaire humain en greffe vulvaire</i> . Le cycle macroscopique de l'ovaire en greffe vul- vaire	124
XXI. <i>Etude histologique des ovaires humains greffés</i>	129
XXII. <i>Etude de la mitosine au cours des greffes ovariennes</i>	130
XXIII. <i>L'exploration cyto-hormonale dans les greffes ovariennes faites au niveau de la vulve</i>	154
XXIV. <i>Développement folliculaire provoqué dans l'ovaire hu- main en greffe vulvaire par injection de mitosine d'ori- gine urinaire</i>	165
XXV. CONCLUSION	172
XXVI. BIBLIOGRAPHIE	176
XXVII. TABLE DES FIGURES	182

